

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/008088 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01J 19/00**

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/02622

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juli 2002 (17.07.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(30) Angaben zur Priorität:
101 33 986.0 17. Juli 2001 (17.07.2001) DE
101 56 329.9 19. November 2001 (19.11.2001) DE

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: BREITLING, Frieder [DE/DE]; Hesselgasse
9, 69168 Wiesloch (DE).

(74) Anwälte: CASTELL, Klaus usw.; Liermann-Castell,
Gutenbergstrasse 12, 52349 Düren (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

(54) Title: METHOD AND ASSEMBLY FOR ATTACHING SUBSTANCES THAT HAVE BEEN IMMOBILISED IN TRANSPORT AGENTS AND MONOMER PARTICLES

A2 (54) Bezeichnung: VERFAHREN UND ANORDNUNG ZUM ANBRINGEN VON IN TRANSPORTMITTELN IMMOBILIERTEN SUBSTANZEN SOWIE MONOMERPARTIKEL

(57) Abstract: The aim of the invention is to simplify a method for attaching substances that have been immobilised in transport agents to a receiving agent. To achieve this, transport agents comprising various substances are positioned in a specific location on the receiving agent at different times, are modified in said position and at least two different substances are then coupled to the receiving agent using a single combinatorial synthesis.

WO 03/008088 A2

(57) Zusammenfassung: Um ein Verfahren zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen an eine Aufnahme zu vereinfachen, schlägt die Erfindung ein Verfahren zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen an eine Aufnahme vor, bei welchem Transportmittel mit unterschiedlichen Substanzen zu verschiedenen Zeiten ortsgenau an der Aufnahme positioniert, dort verändert und anschließend wenigstens zwei unterschiedliche Substanzen mittels einer einzigen kombinatorischen Synthese an die Aufnahme gekoppelt werden.

Verfahren und Anordnung zum Anbringen von in Transportmitteln
immobilisierten Substanzen sowie Monomerpartikel

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen an eine Aufnahme sowie ein Monomerpartikel zur kombinatorischen Synthese.

5

Aus dem Stand der Technik ist eine Reihe von Verfahren zum Anbringen von Substanzen an einen Träger insbesondere mit einer kombinatorischen Synthese bekannt. Je nach Herstellungsverfahren unterscheiden sich die dadurch hergestellten Arrays unter anderem hinsichtlich ihres Herstellungsaufwandes und/oder ihres Auflösevermögens und hinsichtlich der erreichbaren Qualität der Arrays, insbesondere was den Anteil der Syntheseartefakte betrifft.

10

Beispielsweise wird in der Druckschrift US 5,744,305 ein Verfahren beschrieben, bei welchem mittels Lichtmasken Bereiche eines Trägers festgelegt werden, an denen unterschiedliche Arten von Monomeren gekoppelt werden. Hierbei werden die unterschiedlichen Arten von Monomeren Schritt für Schritt, also nacheinander, an den Träger gekoppelt. Daraus folgt, dass die Anzahl der benötigten Kopplungszyklen pro Schicht der Anzahl an unterschiedlichen Monomeren entspricht, die an den Träger gekoppelt werden sollen. Dies hat zur Folge, dass eine derartige Vorgehensweise insbesondere bei einer Vielzahl an unterschiedlichen Monomeren eine große Anzahl an Kopplungszyklen nach sich zieht, wodurch das Verfahren insgesamt aufwendig gestaltet ist und hierbei die hergestellten Arrays unter anderem teuer werden.

15

Schwerer wiegt jedoch ein weiterer Nachteil: Soll z. B. mit 20 verschiedenen Monomeren ein Oligomerarray von 20meren hergestellt werden, so müssen bei dieser Methode nacheinander 20 Schichten aufgebracht werden. Mit jeweils 20 Kopplungszyklen pro Schicht werden dabei insgesamt also 400 Kopplungszyklen benötigt. Da keine chemische Reaktion in endlicher Zeit vollständig abläuft, reichern sich somit Syntheseartefakte exponentiell an und die Ausbeute der gewünschten Endprodukte nähert sich sehr schnell dem Nullwert. Verdeutlichen lässt sich dieses Argument durch die nach dem derzeitigen Stand der Technik erreichbaren Peptidgrößen. 50mere Peptide (= 50 Kopplungszyklen) sind meist gerade noch mit vertretbarem Aufwand herstellbar, alle längeren Peptide bereiten in der Regel größere Probleme.

20

Diese konzeptionellen Nachteile haben auch die Verfahren, welche in den Druckschriften WO 98/12559 und US 5,667,667 beschrieben werden. In der ersten dieser beiden Druckschriften wird eine kombinatorische Synthese mit einer Kompaktdisk als Träger beschrieben. Hierbei entfernt die definierbare Aktion eines Lasers oder eines Brennlasers lichtempfindliche Schutzgruppen auf dem Träger. Dadurch können die Monomere Schritt für Schritt an definierte Orte gekoppelt werden.

Die US-Druckschrift 5,667,667 beschreibt eine kombinatorische Synthese mit Hilfe individuell adressierbarer Elektroden, wobei je nach Polarisierung der Elektroden ortsdefinierte saure oder basische Bereiche generiert werden. Dies führt zu einer Abspaltung der Schutzgruppen auf einer benachbarten Trägeroberfläche. Auch bei dieser Methode kann lediglich immer nur eine Art von Monomer pro Arbeitsgang an einen Träger gekoppelt werden.

Mittels der vorhergehend beschriebenen Verfahren können hinsichtlich der Auflösungsqualität durchaus sehr gute Ergebnisse bei den beschriebenen Arrays erzielt werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von hochauflösenden Arrays zu entwickeln und bereitzustellen, bei dem der Verfahrensaufwand zur Herstellung solcher Arrays bei gleichzeitigem
10 Erreichen einer hohen Auflösungsqualität wesentlich geringer ist und hierdurch Arrays guter Qualität wesentlich wirtschaftlicher hergestellt werden können.

Die Aufgabe der Erfindung wird zum einen gelöst von einem Verfahren zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen an eine Aufnahme, bei welchem Transportmittel mit unterschiedlichen Substanzen zu verschiedenen Zeiten ortsgenau an die Aufnahme positioniert, dort verändert und anschließend wenigstens zwei unterschiedliche Substanzen mittels einer einzigen kombinatorischen Synthese an die Aufnahme gekoppelt werden.

Erfindungsgemäß werden die an die Aufnahme ortsgenau positionierten unterschiedlichen Substanzen lediglich mit einem Kopplungszyklus gemeinsam an die Aufnahme gekoppelt. Im Gegensatz zu den im Stand der Technik beschriebenen Verfahren entfallen bei der kombinatorischen Synthese einer Vielzahl
20 an unterschiedlichen Monomeren eine hohe Anzahl an einzelnen Kopplungszyklen. Beispielsweise reduziert sich die Zahl der Kopplungszyklen für die Herstellung eines decameren Peptidarrays von 200 auf 10. Dies befähigt zu einer wesentlich wirtschaftlicheren Herstellung der angesprochenen Arrays, bzw. ermöglicht überhaupt erst die Herstellung von Peptidarrays guter Qualität. Die Substanzen werden hierbei mittels der Transportmittel ortsgenau an die Aufnahme positioniert.

25 Ein weiterer Vorteil der Erfindung liegt darin, dass Orte an denen eine chemische Reaktion stattfinden soll, nicht identisch mit Orten sein müssen, die für die ortsgenaue Positionierung der dafür benötigten Reaktanten verantwortlich sind.

Des Weiteren ist es vorteilhaft, dass mit der vorliegenden Erfindung auch dann eine deutlich verbesserte Synthesequalität gegenüber bekannten Verfahren erreicht werden kann, wenn nur wenige Monomere eingesetzt werden. Dies ist beispielsweise bei einer kombinatorischen Synthese von decameren Oligonukleotidarrays der Fall, da sich in diesem Beispiel die Zahl der benötigten Kopplungszyklen reduziert. Beispielsweise reduziert sich die Anzahl der benötigten Kopplungszyklen von $4 \times 10 = 40$ auf 10 Zyklen.

Im Sinne der Erfindung versteht man unter dem Begriff „Transportmittel“ alle Gebilde, die sich dazu eignen, andere Stoffe aufzunehmen und zu transportieren. Es versteht sich, dass derartige Transportmit-

tel nicht nur als Partikel mit einem festen Aggregatzustand vorliegen können, sondern auch als Flüssigkeit, insbesondere auch unterkühlte Flüssigkeiten, umfassen. Die Transportmittel können zunächst auch innerhalb einer Matrix vorliegen, wie dies bei Thermosublimationsdruckern, bei Photosublimationsdruckern oder bei Nadeldruckern der Fall ist. Es versteht sich, dass der Begriff „Transportmittel“ auch 5 Begriffe wie Transporteinheiten, Transporteinrichtungen oder ähnliches umschließt.

Der Begriff „Substanz“ umschreibt hierbei alle Moleküle, die dazu geeignet sind, von dem vorhergehend beschriebenen Transportmittel aufgenommen bzw. an dieses angelagert zu werden.

Beispielsweise sind dies Monomere, wobei der Begriff „Monomer“ auch geeignete aktivierte oder aktivierbare Dimere oder Trimere umfasst. Insbesondere zählen hierzu auch ein fmoc-geschütztes Dipeptid 10 mit aktivierbarem, freiem Carboxyterminus, sodass es durchaus sinnvoll sein kann, anstelle von 20 unterschiedlichen fmoc-Aminosäuren 400 unterschiedliche fmoc-Dipeptide für eine kombinatorische Synthese zu verwenden, da dadurch ggf. die Zahl der benötigten Kopplungszyklen halbiert werden kann.

Im vorliegenden Fall versteht man unter dem Begriff „Aufnahme“ alle Mittel, die dazu geeignet sind, die oben erwähnten Substanzen an sich zu koppeln. Beispielsweise bezeichnet man eine im wesentlichen 15 zweidimensionale Aufnahme als Array, wenn auf dieser unterschiedliche Moleküle an verschiedenen bekannten Orten aufgebracht worden sind.

Derartige Arrays werden beispielsweise mit einem zu untersuchenden Gemisch in Kontakt gebracht, wobei sich einzelne Bestandteile des zu untersuchenden Gemisches an einzelne Bestandteile der an das 20 Array gekoppelten unterschiedlichen Moleküle binden. Dadurch besteht die Möglichkeit, ein derartiges Gemisch auf einfache Art und Weise zu untersuchen.

Hierbei können auf einem Array verschiedene, übereinandergeschichtete Monomere Oligomerbibliotheken bilden, beispielsweise Oligonukleotid- oder Peptidbibliotheken. Hierbei bezeichnet der Begriff „Oligomer-, bzw. Oligonukleotid oder Peptidbibliothek“ die Gesamtheit von vielen unterschiedlichen, an definierten Orten an einer Aufnahme gebundenen oligomeren Peptiden, Oligonukleotiden oder Oligoribonukleotiden, wobei die unterschiedlichen Oligomere möglichst kompakt angeordnet sein sollen. Solche Molekülbibliotheken entstehen insbesondere durch die kombinatorische Synthese einer begrenzten 25 Zahl von Monomeren.

Der Begriff „Komplex“ bezeichnet Molekülbibliotheken mit mehr als 10^2 unterschiedlichen Vertretern bzw. Arten, insbesondere jedoch Molekülbibliotheken mit mehr als 10^4 unterschiedlichen Vertretern 30 bzw. Arten.

Unter „Anbringen“ bzw. „Positionieren“ versteht man im Sinne der Erfindung, dass die Transportmittel derart an die Aufnahme gebracht werden, dass sie ortsgenau an der Aufnahme fixiert sind.

- Dies kann zunächst z. B. durch elektrostatische oder magnetische Kräfte geschehen. Denkbar ist aber auch, dass ortsgenau definierbare Wärmeunterschiede generiert werden, wodurch die Transportmittel fixiert werden (z. B. durch elektromagnetische Wellen oder einen Stromfluss durch einen Widerstand). Gleichfalls denkbar ist, dass der Transfer der Transportmittel wie z. B. in einem Nadeldrucker durch einen mechanischen Transfer geschieht. Werden oder sind Transportmittel einer ersten Art anschließend kurzzeitig angeschmolzen - vorzugsweise ohne die Kopplungsreaktion der Substanzen an den Träger bzw. an die Aufnahme zu starten -, so sind diese danach unabhängig von den zunächst verwendeten elektrostatischen oder magnetischen Kräften ortsgenau durch Adhäsionskräfte an ersten Orten fixiert.
- 10 Darüber hinaus können anschließend Transportmittel einer zweiten Art wie oben beschrieben an zweiten Orten der Aufnahme positioniert werden, ohne dass die vorher angeschmolzenen Transportmittel der ersten Art dabei von der Aufnahme entfernt werden.
- Hierdurch besteht die Möglichkeit, eine Vielzahl von unterschiedlichen Substanzen zu verschiedenen Zeiten, insbesondere nacheinander, an der Aufnahme zu fixieren, ohne dass es notwendig ist, nach jedem Anbringen einer weiteren Substanz eine kombinatorische Synthese ablaufen zu lassen, bei welcher die Substanz mit der Aufnahme wechselwirkt. Vielmehr liegt es im Wesen des erfindungsgemäßen Verfahrens, dass wenigstens zwei unterschiedliche Substanzen, die zu verschiedenen Zeiten ortsgenau an der Aufnahme positioniert wurden, mittels einer einzigen kombinatorischen Synthese an diese gekoppelt werden.
- 15 20 Darüber hinaus können hierbei kombinatorische Synthesen mit wenigen Monomeren durchgeführt werden. Die Zahl der hierbei benötigten unterschiedlichen Monomeren kann unter 100, vorzugsweise unter 50, liegen.
- Um die Transportmittel im Sinne der Erfindung an die Aufnahme zu positionieren, werden zumindest Teile der Transportmittel „verändert“. Durch dieses „Verändern“ verbleiben die Transportmittel an einem für sie vorgesehenen Bereich der Aufnahme fixiert. Beispielsweise können die Transportmittel durch das Einwirken einer elektromagnetischen Welle an die Aufnahme angeschmolzen werden.
- 25 In einer ersten Verfahrensvariante kann mit dem Anschmelzen der Transportmittel unmittelbar auch ein Koppeln der in den Transportmitteln immobilisierten Substanzen an die Aufnahme einhergehen.
- Es wird jedoch bevorzugt eine Verfahrensvariante eingesetzt, bei welcher das Verändern der Transportmittel, also das Fixieren der Transportmittel an die Aufnahme, zeitversetzt zum Koppeln der Substanzen geschieht. Beispielsweise wird der eigentliche Kopplungsvorgang erst nach einem eigenständigen Startvorgang durchgeführt. Vorzugsweise wird dieser Startvorgang erst nach dem Fixieren mehrerer unterschiedlicher, nacheinander an die Aufnahme positionierter Substanzen eingeleitet. Hierdurch können nahezu beliebig viele unterschiedliche Substanzen mit einem einzigen Kopplungszyklus an die Aufnahme gekoppelt werden.

Hinsichtlich dieser beiden Verfahrensvarianten können die Transportmittel beispielsweise in einem flüssigen Medium an die Aufnahme gebracht werden.

Ein bevorzugter Verfahrensablauf sieht jedoch vor, dass die Transportmittel in einem gasförmigen Medium als Aerosol oder in einem Vakuum an die Aufnahme gelangen. Besonders vorteilhaft ist es, dass 5 sich durch das Verwenden des gasförmigen Mediums bzw. des Vakuums die Verfahrensdurchführung wesentlich vereinfachen kann.

Vorteilhafter Weise kommt bei dieser Verfahrensvariante eine Aufnahme mit einem flüssigen Trägermedium, wie etwa einem sonst üblich verwendeten Lösungsmittel, in welchem die Transportmittel an die Aufnahme gelangen, nicht in Berührung. Da beispielsweise kein Elektrolyt zum Transportieren und 10 Fixieren der Transportmittel benötigt wird, wird die Gefahr eines schädlichen Einwirkens gegenüber der Aufnahme auf Grund eines aggressiven Lösungsmittels bzw. auf Grund eines aggressiven Elektrolyse Produktes (z.B. Säure, Laugen, Radikale) ausgeschlossen.

Die gegenüber dem Transportmittel immobilisierten Monomere können darüber hinaus in einer inerten chemischen Umgebung transportiert werden. Beispielsweise geschieht dies mittels eines Schutzgases 15 oder eines Vakuums.

Insbesondere mittels eines Gases kann eine Aufnahme baulich besonders einfach mit in Transportmitteln immobilisierten Substanzen umspült werden. Beispielsweise können Partikel einer ersten Art aus einem Aerosol sehr einfach mit Hilfe elektrostatischer oder magnetischer Kräfte an definierten Orten positioniert werden, ohne dass schädliche Einflüsse auf Grund der Zersetzungprodukte einer Elektrolyse 20 auf den Träger einwirken. Anschliessend können die positionierten Partikel einer ersten Art beispielsweise durch die Zugabe einer gasförmigen Chemikalie an den Träger fixiert werden, ohne dass es zu einer Kopplungsreaktion der in den Partikeln immobilisierten Monomere an den Träger kommt. Anschliessend können Partikel einer zweiten, dritten usw. Art auf gleiche Weise an definierten Orten 25 des Trägers fixiert werden. Anschließend an das Fixieren kann dann, wie vorstehend schon beschrieben, das Koppeln der Substanzen an die Aufnahme eingeleitet werden.

Die beschriebenen Vorteile werden dadurch ermöglicht, dass die Transportmittel für die Monomeren ein eigenes abgrenzbares Kompartiment darstellen und dadurch zusätzliche Eigenschaften gewinnen. Partikel einer ersten, zweiten und n-ten Art können nacheinander über ihre Partikelloberfläche chemisch an einen Träger fixiert, oder festgefroren, oder angeschmolzen werden, oder mechanisch verändert, oder 30 anderweitig physikalisch verändert werden, um die Adhäsion an den Träger zu erhöhen, ohne dass dadurch notwendigerweise eine Kopplungsreaktion der in den Transportmitteln enthaltenen Monomere an den Träger gestartet wird. Damit können nacheinander zeitlich voneinander getrennt mehrere Arten von Transportmitteln ortsgenau an den Träger positioniert und fixiert werden, gefolgt von der Kopplungsreaktion der zunächst in den Transportmitteln immobilisierten Monomere an den Träger. Diese Kopplungsreaktion kann nicht nur zeitlich, sondern ggf. auch räumlich von den vorherigen Positionierungs- 35

und Fixierungsschritten abgetrennt werden, indem die Transportmittel zunächst ortsdefiniert auf einem Zwischenträger positioniert oder fixiert werden.

Vorteilhaft ist es, wenn die Transportmittel nach dem ortsgenauen Positionieren verändert werden. Um das Fixieren der Transportmittel von dem Koppeln der Substanzen zeitlich zu trennen, wird das Verändern der Transportmittel vorzugsweise erst nach dem ortsgenauen Positionieren durchgeführt. Hierdurch wird die Qualität der hergestellten Arrays erhöht.

Hierzu sieht eine bevorzugte Verfahrensvariante vor, dass die Transportmittel nach dem ortsgenauen Positionieren an die Aufnahme angeschmolzen werden.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass der Begriff „angeschmolzen“ im vorliegenden Fall alle Änderungen der physikalischen Umgebung der Transportmittel umfasst, mit denen die Transportmittel derart in ihren Adhäsionseigenschaften an die Aufnahme verändert werden, dass diese auch unabhängig von der vorher angewendeten Methode des Positionierens ortsgenau an der Aufnahme fixiert bleiben. Dies kann z. B. durch ein Einwirken, insbesondere durch ein lokales Einwirken, von Wärme (z. B. beim Thermosublimationsdrucker), aber auch durch ein Einwirken einer Chemikalie geschehen. Denkbar sind auch weitere Veränderungen der physikalischen Umgebung, wie das Einwirken eines Druckes (z. B. beim Nadeldrucker), ein Magentisieren der Transportmittel oder das Einwirken von Ultraschall.

Eine besonders vorteilhafte Form des Anschmelzens ist dann gegeben, wenn die Kopplungsreaktion der Monomere an die Aufnahme nicht dadurch alleine gestartet wird, sondern es hierzu ggf. einer zusätzlichen Aktivierung bedarf. Beispielsweise ist dies die Aktivierung einer Photobase oder einer Photosäure durch elektromagnetische Wellen.

Um möglichst wenige kombinatorische Synthesezyklen durchlaufen zu müssen, werden vorzugsweise alle Substanzen zuerst einmal nacheinander mittels der Transportmittel gegenüber der Aufnahme positioniert dort ggf. jeweils kurz angeschmolzen und anschließend vorzugsweise mittels einer einzigen kombinatorischen Synthese gemeinsam an den Träger gekoppelt.

Ein wesentlicher Vorteil des Verfahrens besteht unter anderem darin, dass auf eine Vielzahl von einzelnen Kopplungszyklen verzichtet werden kann, aber gleichzeitig durch das einzelne Positionieren der jeweiligen Substanzen an die Aufnahme eine besonders hohe Auflösequalität des synthetisierten Arrays erzielt wird.

Weitere wesentliche Vorteile des Verfahrens beruhen insbesondere darauf, dass die verwendeten Transportmittel (z. B. Partikel) ein Kompartiment vorgeben, das von anderen Kompartimenten, insbesondere anderen Transportmitteln; anderen Arten von Transportmitteln; anderen Orten auf der Aufnahme, vorteilhaft räumlich und zeitlich abgegrenzt werden kann.

Die Dosierung der ortsgenau an die Aufnahme aufgebrachten Monomere und Lösungsmittel erfolgt wesentlich genauer, da insbesondere die hergestellten Monomerpartikel (bzw. Transportmittel) unabhängig vom Prozess des ortsgenauen Aufbringens und der Kopplungsreaktion vorher rigoros auf Größe und Uniformität hin selektioniert werden können (vs alles-auf-einmal),

- 5 Die ggf. sehr labilen Monomere befinden sich innerhalb der Transportmittel (z. B. Monomerpartikel) in einer immobilisierenden und daher stabilisierenden Matrix (vs mehr unerwünschte chemische Reaktionen in Flüssigkeiten).

Werden die gegenüber dem Transportmittel immobilisierten Monomere darüber hinaus in einer inerten chemischen Umgebung aufbewahrt bzw. transportiert, können sie in einer Art Aerosol oder Emulsion, 10 ggf. auch mechanisch oder mittels elektromagnetischer Wellen, transportiert werden.

Es können billige, stabile und lagerfähige nicht voraktivierte Monomere eingesetzt werden (vs labile voraktivierte Monomere), da diese insbesondere erst nach dem ortsgenauen Positionieren innerhalb des Transportmittel-Kompartiments durch dort ebenfalls mit eingeschlossene Aktivatoren aktiviert werden können, z. B. durch eine mit Licht aktivierbare Photobase, wobei überraschend einfach und vorteilhaft 15 vermieden wird, dass neben der Aktivierungsreaktion unerwünschte Nebenreaktionen mit der Aufnahme stattfinden, indem die aktivierte Aktivatoren zunächst innerhalb des Transportmittel-Kompartiments, insbesondere mit einem molaren Überschuss der eingesetzten Monomere abreagieren.

Es können komplexere Arrays guter Qualität hergestellt werden, da die laterale Diffusion der Monomere sowie das „kriechen“ (engl. spriting) des Lösungsmittels durch die steuerbare Viskosität des „festen 20 Lösungsmittels“ beschränkt werden kann, bzw. da während des ortsgenauen Aufbringens der Transportmittel, z. B. Monomerpartikel, überhaupt keine Diffusion stattfindet, solange die Monomere in den Transportmitteln immobilisiert sind (vs sofortiger Start der Monomer-Diffusion nach dem ortsgenauen Aufbringen von Flüssigkeiten).

Durch die reduzierte Zahl der Kopplungszyklen wird der Anteil der Syntheseartefakte reduziert (vs 25 mehr Kopplungszyklen nötig, mehr Syntheseartefakte), da die Eigenschaften von Transportmitteln einer ersten Art nach dem ortsgenauen Positionieren, z. B. durch Anschmelzen, derart verändert werden können, dass anschließend weitere Arten von Transportmitteln ortsgenau positioniert werden können, ohne dass jeweils ein vollständiger Kopplungszyklus der immobilisierten Monomere an die Aufnahme durchlaufen wird.

30 Das Verfahren erlaubt wesentlich mehr Freiheitsgrade bei der Auswahl der verwendeten Monomere, da das Positionieren und ggf. das Anschmelzen der Monomere auf Grund von Transportmittel-Eigenschaften (vs Eigenschaften der Monomere) erfolgt.

Es gibt auch keinen schädigenden Einfluss von Elektrolyse, da das Positionieren der Monomere auf Grund elektrostatischer Bindungen der Transportmittel erfolgt (vs schädigende Elektrolyse auf Grund von Stromfluss, mit dem Monomere aus einem Elektrolyten an Elektroden angezogen werden).

Arrays können eine glatte Oberfläche besitzen und im wesentlichen undurchdringlich für verwendete Lösungsmittel sein. Sie können aber auch eine damit verglichen poröse Struktur aufweisen, sodass sich den verwendeten Lösungsmitteln und den zu koppelnden Substanzen eine dritte Dimension erschließt. Arrays bzw. Aufnahmen dieser Art sind insbesondere dann von Vorteil, wenn eine Signalstärke zum Prüfen eines Prüflings hinsichtlich einer Aufnahme mit einer glatten Oberfläche erhöht werden soll. Dies kann notwendig werden, wenn zum Beispiel ein Array von Peptiden mit dem Blutserum eines Patienten gefärbt werden soll und dabei auch Signale von relativ schwach konzentrierten Antikörper-Reaktivitäten miterfasst werden sollen.

Ein derartiger vorhergehend beschriebener Oligomer-Array kann zum Beispiel auch auf einer CD, auf ionisierten oder magnetisierten Bändern, auf einem Array von Leuchtdioden, oder von Mikrolasern sowie auf einem Computerchip aufgebracht werden.

15 Insbesondere sind immer komplexer werdende Molekülbibliotheken erstrebenswert und vorteilhaft, da mit ansteigender Komplexität der Molekülstruktur eines Arrays, mit ihr ebenfalls die Anzahl von auf einmal bzw. von parallel durchgeföhrten Untersuchungen hinsichtlich eines Prüflings steigen kann.

Um die Gefahr eines ungewünschten Flusses an elektrischer Energie zu reduzieren, ist es vorteilhaft, wenn die Transportmittel als Aerosol oder Emulsion auf die Aufnahme aufgebracht werden. Beispielsweise haben Aerosole gute Isolationseigenschaften.

Darüber hinaus ist es vorteilhaft, wenn das Positionieren der Transportmittel an die Aufnahme zeitlich getrennt vom Anschmelzen der Transportmittel an die Aufnahme vorgenommen wird. Hierdurch ist beispielsweise ein Anschmelzen der Transportmittel zu einem Zeitpunkt gewährleistet, an welchem nicht positionierte Transportmittel bereits entfernt wurden. Hierdurch ist die Gefahr verringert, dass zufällig in der Nähe der Aufnahme befindliche Transportmittel an die Aufnahme angeschmolzen werden. Somit ist dementsprechend die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass im Wesentlichen gezielt positionierte Transportmittel an die Aufnahme angeschmolzen werden.

Daneben ist es vorteilhaft, wenn das Koppeln der Substanzen an die Aufnahme zeitlich getrennt vom Positionieren der Transportmittel vorgenommen wird.

30 Es ist ebenfalls vorteilhaft, wenn das Koppeln der Substanzen an die Aufnahme zeitlich getrennt vom Anschmelzen der Transportmittel vorgenommen wird.

Mittels des vorstehend beschriebenen zeitlichen Trennens zwischen Positionieren bzw. Anschmelzen der Transportmittel gegenüber dem Koppeln der Substanzen ist es möglich, eine Vielzahl an unterschiedli-

chen Transportmitteln bzw. an Transportmitteln mit verschiedenen Substanzen zuerst an die Aufnahme zu fixieren bzw. anzuschmelzen und anschließend die unterschiedlichen Substanzen mittels einer einzigen kombinatorischen Synthese an die Aufnahme zu koppeln.

Um das Koppeln der Substanzen an die Aufnahme besonders einfach durchzuführen, ist es vorteilhaft,
5 wenn das Koppeln der Substanzen an die Aufnahme durch elektromagnetische Wellen initiiert wird, insbesondere durch eine Photobase oder eine Photosäure.

Beispielsweise ist eine Photobase ein Molekül, welches nach einem Bestrahlen mit Licht eine Base freisetzt. Die freigesetzte Base macht nach ihrem Freisetzen die nahe Umgebung alkalisch.

Mittels einer Photobase kann sehr einfach unter Hinzunehmen von Licht eine chemische Reaktion gestartet werden. Dies ist besonders vorteilhaft, wenn diese Reaktion im Wesentlichen auf ein Partikel-Kompartiment beschränkt werden kann. Hierdurch können Nebenreaktionen, z. B. mit der Aufnahme vermieden werden.
10

Beispielsweise aktiviert die aus der Photobase mittels Licht freigesetzte Base einen Aktivator zu einem Aktivator*. Der Aktivator* reagiert dann mit einem freien Carboxyterminus einer Fmoc-Aminosäure zu einem Fmoc-Aminosäure-Aktivator*. Der Fmoc-Aminosäure-Aktivator* diffundiert daraufhin zur Aufnahme bzw. Trägeroberfläche und koppelt dort an die Aminogruppen zu einer Träger-Fmoc-Aminosäure.
15

Wären hierbei die beteiligten Reaktanten im Wesentlichen nicht in einem eigenen Partikel-Kompartiment eingeschlossen, wo sie innerhalb kurzer Zeit von ein paar Mikrosekunden mit einem leichten Überschuss an Fmoc-Aminosäuren abreagieren, käme es noch zu Nebenreaktionen, wodurch die Kopplungsausbeuten derart massiv reduziert würden, dass das vorgeschlagene Verfahren stark beeinträchtigt bzw. im ungünstigsten Fall schlichtweg nicht funktionieren würde:
20

- die aus der Photobase freigesetzte Base aktiviert einen Aktivator zu einem Aktivator*
- der Aktivator* reagiert direkt mit den freien Aminogruppen auf dem Träger zu einem Träger-Aktivator und damit sind keine freien Aminogruppen mehr vorhanden.
25

Effektiv bedeutet dieser Trick, dass hierdurch stabile, billige, nicht-aktivierte, trockene Monomertoner verwendet werden können, während die Konkurrenz instabile, teure, aktivierte, flüssige Monomertoner verwenden muss, die ggf. wesentlich häufiger ausgetauscht werden müssen.

Vorteilhafter Weise können mittels des vorgeschlagenen Verfahrens stabile, billige, nicht-aktivierte, trockene Monomertoner verwendet werden, so dass auf instabile, teure, aktivierte, flüssige Monomertoner eines herkömmlichen Verfahrens verzichtet werden kann.
30

Es sei an dieser Stelle betont, dass der Begriff „koppeln“ auch bedeuten kann, dass die in den Transportmitteln eingeschlossenen „Substanzen“ auspolymerisieren können, oder durch Sintern festgebacken werden, so dass schließlich eine durch die Tonerabfolge definierte Abfolge von unterschiedlichen Schichten entsteht.

- 5 Um ein weitestgehend ortsgenaues Positionieren der Substanzen hinsichtlich der Aufnahme zu ermöglichen, ist es darüber hinaus vorteilhaft, wenn Bereiche der Aufnahme zum Anbringen an den Transportmitteln sensibilisiert werden. Dies geschieht beispielsweise durch elektrische oder magnetische Ladungen, durch einen mechanischen Transfer, durch elektromagnetische Wellen oder durch eine lokale Wärmeentwicklung.
- 10 Insbesondere um unterschiedliche Substanzen an der Aufnahme zu positionieren, ist es vorteilhaft, wenn verschiedene Bereiche der Aufnahme zu unterschiedlichen Zeiten sensibilisiert werden.

Hierdurch kann unter anderem relativ leicht sichergestellt werden, dass beispielsweise eine erste Art von Monomeren an sensibilisierte und dadurch genau definierte Bereiche der Aufnahme positioniert und daran anschließend erst in einem weiteren Schritt eine zweite Art von Molekülen an weiteren neu sensibilisierten Bereichen der Aufnahme positioniert werden.

- 15 Es versteht sich, dass eine Vielzahl an unterschiedlichen Arten von Molekülen an ein und demselben sensibilisierten Bereich der Aufnahme angeordnet werden können. Beispielsweise gelangen hierzu nacheinander unterschiedliche Monomere an die Aufnahme, sodass hierdurch mehrere aneinander angeordnete Monomere beispielsweise ein Oligomer bilden.
- 20 Das Verfahren gestaltet sich besonders einfach, wenn zum Sensibilisieren von Bereichen der Aufnahme elektrische Ladungen an die Aufnahme angelegt werden.

Es versteht sich, dass ein Sensibilisieren eines Bereiches ebenfalls mittels magnetischer oder mechanischer Kräfte, Zufuhr von Wärme und/oder mittels einer chemischen Reaktion hervorgerufen werden kann.

- 25 Besonders vorteilhaft ist es, wenn Bereiche der Aufnahme mittels eines ortsgenauen Ansteuerns von Halbleitern, insbesondere mittels eines ortsgenauen Ansteuerns von definierten Bereichen eines Computerchips, sensibilisiert werden.

- 30 Um Transportmittel und damit auch Substanzen an einer Aufnahme besonders exakt zu positionieren, ist es vorteilhaft, wenn Bereiche der Aufnahme mit einer elektrischen Ladung beaufschlagt werden, welche gegenüber einer elektrischen Ladung schon sensibilisierter Bereiche der Aufnahme verschieden ist.

Eine weitere Verfahrensvariante sieht vor, Bereiche der Aufnahme mittels wenigstens eines Ladungsmusters zu sensibilisieren, welches an einer der Aufnahme körperlich nicht zugeordneten Einrichtung

angelegt wird. Beispielsweise ist einer wenigstens teilweise zu sensibilisierenden Aufnahme derart eine Einrichtung nahegebracht, dass mittels der Ladungsmuster dieser Einrichtung Bereiche der Aufnahme sensibilisiert werden.

Es ist besonders vorteilhaft, wenn das wenigstens eine Ladungsmuster in einem Bereich auf der der
5 Substanz abgewandten Seite der Aufnahme moduliert wird. Hierdurch ist unter anderem gewährleistet,
dass eine Einrichtung, mit welcher die sensibilisierten Bereiche der Aufnahme moduliert werden, bei-
spielsweise nicht mit den die Substanz umfassenden Transportmitteln in Berührung kommt. Dies ist
insbesondere von Vorteil, wenn die Transportmittel in einer Lösung angeordnet sind, oder die Trans-
portmittel bzw. darin eingeschlossene und ggf. mobilisierte Substanzen den modulierenden Bereich bei
10 direktem Kontakt beeinflussen würden.

Es ist ebenfalls möglich, Bereiche der Aufnahme mittels eines Einwirkens elektromagnetischer Wellen
zu sensibilisieren.

Hierbei ist es insbesondere vorteilhaft, wenn die elektromagnetischen Wellen mittels eines Lasers, vor-
zugsweise mittels eines Lasers eines CD-Players, mittels Lichtmasken und/oder mittels eines Mikrola-
ser 15 und/oder eines LED-Arrays eingestrahlt werden.

Vor allen um Transportmittel mit einem sehr kleinen Durchmesser an der Aufnahme zu positionieren,
ist es vorteilhaft, wenn die Transportmittel in einem Vakuum oder in einem Schutzgas an der Aufnahme
positioniert werden. Dies dient ggf. zusätzlich dem Schutz labiler Substanzen.

Um beispielsweise verschiedene Monomere zu Oligomeren zu verketten, ist es vorteilhaft, wenn gleiche
20 und/oder ungleiche Substanzen vorzugsweise zeitversetzt an die Aufnahme geschichtet werden.

Wie eingangs schon erwähnt, können mittels des Verfahrens nicht nur verschiedenartige Substanzen
unter Zuhilfenahme der Transportmittel in unterschiedlichen Bereichen der Aufnahme positioniert wer-
den, sondern es können auch vielmehr an einem Ort mehrere verschiedene Substanzen übereinander
geschichtet werden, insbesondere mit zwischengeschalteten Kopplungsreaktionen an die Aufnahme.

25 Um insbesondere zu gewährleisten, dass an der Aufnahme schrittweise Transportmittel mit unterschied-
lichen Substanzen positioniert und damit anfixiert werden, ist es vorteilhaft, wenn die nicht an der Auf-
nahme positionierten Transportmittel aus der Umgebung der Aufnahme entfernt werden.

Hierbei ist es besonders vorteilhaft, wenn die nicht an der Aufnahme positionierten Transportmittel an
einem der Aufnahme nicht zugehörigen Ort positioniert werden. Beispielsweise werden die nicht an der
30 Aufnahme positionierten Transportmittel an einer Seitenwand eines Behälters positioniert, welcher die
Transportmittel zum Positionieren umfasst, sodass diese nicht mehr an die eigentliche Aufnahme gelan-
gen können.

Um die Transportmittel unter anderem gut zu durchmischen und eine vorteilhafte Fluktuation unter den einzelnen Transportmitteln insbesondere gegenüber der Aufnahme zu erhalten, ist es vorteilhaft, wenn die Transportmittel mittels eines Förderbandes, eines Rührstabes oder eines Gasstromes, insbesondere eines Luftstroms umgewälzt und/oder aufgewirbelt und an die Aufnahme gebracht werden. Hierdurch
5 können die Transportmittel besonders vorteilhaft an die Aufnahme gelangen.

Eine besonders einfache Verfahrensvariante sieht vor, dass die Transportmittel triboelektrisch aufgeladen werden. Dazu können in den Transportmitteln Charge Control Agents und ggf. Charge Stabilizing Agents eingesetzt werden.

Darüber hinaus ist es denkbar, die Transportmittel mittels des Rührstabes elektrisch aufzuladen. Hierzu
10 ist es vorteilhaft, wenn an dem Rührstab eine elektrische Spannung angelegt wird.

Sind nunmehr weitestgehend die unterschiedlichen Arten von Substanzen mittels ihrer Transportmittel an der Aufnahme angeschmolzen oder positioniert, ist es vorteilhaft, wenn wenigstens ein Teil der an der Aufnahme positionierten Substanzen für eine kombinatorische Synthese aktiviert wird.

Für ein Koppeln der Substanzen an einer Aufnahme ist es vorteilhaft, wenn wenigstens ein Teil der
15 Substanzen gegenüber den Transportmitteln beweglich gemacht wird. Beispielsweise geschieht dies durch eine Veränderung der physikalischen Umgebung. Dies kann vorteilhafter Weise durch Wärme oder eine Chemikalie realisiert werden.

Sehr vorteilhaft ist es, wenn darüber hinaus ein weiterer ggf. zusätzlicher Verfahrensschritt angewendet wird, um die Kopplungsreaktion der Substanzen an die Aufnahme zu starten. Beispielsweise kann durch
20 ein Einwirken von Licht auf eine Photobase bzw. auf eine Photosäure aus dieser entweder eine Base oder eine Säure freigesetzt werden, deren Freisetzen zu einem Aktivieren der Substanzen führt. Oder aber ein Aktivator wird in einer Gasphase oder als Aerosol zugeführt. Beispielsweise aktiviert Tetrazol Phosphoramidite für die Synthese von Oligonukleotiden.

Vorteilhaft ist es, wenn die beweglich gemachten Substanzen zumindest teilweise in die Nähe einer
25 Aufnahmoberfläche gelangen. Hierbei können die Substanzen an der Aufnahme vorteilhaft koppeln.

Um einen Array herzustellen, ist es vorteilhaft, wenn die Substanzen an Moleküle der Aufnahme koppeln, eine chemische Reaktion mit diesen eingehen und/oder diese katalysieren.

Vorteilhaft ist es, wenn die gekoppelten Substanzen weitere Substanzen ergeben.

Um die Effektivität des Verfahrens sowie dessen Einsatzbereich zu erweitern, ist es vorteilhaft, wenn das
30 Positionieren und/oder das Anschmelzen der Transportmittel und eine kombinatorische Synthese der darin angeordneten Substanzen zeitlich und/oder räumlich voneinander getrennt durchgeführt werden.

Zum anderen wird die Aufgabe der Erfindung gelöst von einer Anordnung zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen an einer Aufnahme, wobei die Aufnahme an seiner den Transportmitteln zugewandten Seite ein Schutzmittel aufweist.

Als Schutzmittel eignet sich insbesondere eine dünne Trennfolie.

- 5 Besonders vorteilhaft ist es, wenn das Schutzmittel ein Isolator ist.

Um beispielsweise elektrisch nicht leitende Aufnahmen mit einem elektrischen Ladungsmuster zu versiehen, ist es vorteilhaft, wenn die Aufnahme zum Anbringen der Transportmittel ein Ladungsmuster aufweist, welches an einer gegenüber der Aufnahme beabstandeten Einrichtung zum Erzeugen eines Ladungsmusters angeordnet ist.

- 10 Vorteilhaft ist es, wenn die Einrichtung zum Erzeugen eines Ladungsmusters an einer den Transportmitteln abgewandten Seite der Aufnahme angeordnet ist. Insbesondere wenn die Transportmittel in einem Elektrolyt schweben, ist hierbei vermieden, dass die Einrichtung zum Erzeugen eines Ladungsmusters mit dem Elektrolyt dauerhaft in Kontakt kommt, wodurch die schädigenden Einflüsse einer Elektrolyse gegenüber der Einrichtung unterbunden werden.

- 15 Des Weiteren wird die Aufgabe der Erfindung gelöst von einem Monomerpartikel zur kombinatorischen Synthese, welches Gebilde umfasst, die elektrisch oder magnetisch aufgeladen sind. Hierdurch können die Monomerpartikel in ihren Adhäsionseigenschaften verändert werden.

Hierzu ist es vorteilhaft, wenn das Monomerpartikel ein Monomer und/oder einen Charge Control Agent und/oder ein Charge Stabilising Agent und/oder einen Aktivator aufweist.

- 20 Um beispielsweise ein Monomer aufweisendes Partikel an einen sensibilisierten Bereich eines Trägers zu positionieren, ist es vorteilhaft, wenn das Monomer eine elektrische Ladung aufweist.

- Ist es unter Umständen nicht möglich, dass das Monomer eine elektrische Ladung aufweist und/oder erweist sich eine elektrische Aufladung des Monomers als ungünstig, ist es vorteilhaft, wenn der Charge Control Agent eine elektrische Ladung aufweist. Beispielsweise kann der Charge Transfer Agent lediglich aus einem elektrisch aufladbaren Körper, der ansonsten keine weitere Funktion hinsichtlich des Verfahrens hat, bestehen.

- Baulich besonders einfach gestaltet sich der Monomerpartikel, wenn der Charge Control Agent ein Monomer umfasst. Beispielsweise weist der Charge Control Agent zum Positionieren eines Monomerpartikels eine elektrische Ladung auf und koppelt sich nach dem Positionieren zusätzlich bei einer kombinatorischen Synthese an Moleküle der Aufnahme an, um beispielsweise mit anderen Monomeren an der Aufnahme ein Oligomer zu bilden.

Möglich ist es auch, dass der Monomerpartikel Bereiche aufweist, die jeweils eine voneinander verschiedene Ladung aufweisen. Hierdurch ist es unter Umständen möglich, ein Monomerpartikel in einer bevorzugten Position an der Aufnahme zu positionieren.

Eine Ausführungsvariante sieht vor, dass der Partikel elektrische Pole aufweist.

- 5 Es ist vorgeschlagen, dass das Monomerpartikel eine elektrische Ladung und elektrisch neutrale Monomere oder gegenüber dem Monomerpartikel entgegengesetzt geladene Monomere aufweist. Insbesondere ist dies vorteilhaft, wenn die Monomere von elektrischen Ladungen unvorteilhaft beeinflusst werden.

Eine weitere Ausführungsvariante sieht vor, dass das Monomerpartikel und wenigstens ein Monomer eine identische Ladung aufweisen.

- 10 Des Weiteren ist vorgeschlagen, dass das Monomerpartikel einen Durchmesser von weniger als 1,5 µm, vorzugsweise einen Durchmesser von weniger als 1 µm, aufweist. Hierdurch können insbesondere extrem hochauflösende Arrays hergestellt werden.

Des Weiteren ist vorgeschlagen, dass die Transportmittel durch Wärme, durch Druck, durch elektromagnetische Wellen, durch Ultraschall oder eine Chemikalie in ihren Adhäsionseigenschaften verändert 15 werden können, sodass sie ggf. alleine auf Grund dieser veränderten Adhäsionseigenschaften ortsgenau positioniert verbleiben können.

Darüber hinaus ist vorgeschlagen, dass die Transportmittel ein weiteres Aktivierungsprinzip für die kombinatorische Synthese beinhalten, insbesondere eine Photobase oder Photosäure.

Bevorzugte Anordnung:

- 20 a) Herstellung von Aminosäurenpartikeln

Mit Schutzgruppen, insbesondere mit fmoc Schutzgruppen versehene einzelne Aminosäuren werden unter Licht-Abschluss zusammen mit PyAOP und einer Photobase (z.B. 1-Phenacyl-(1-azonia-4-azabicyclo(2,2,2)octane) N,N-Dimethylthiocarbamate) bei 75-80°C in Diphenylformamid, Diphenylcarbonat oder Diphenylsulfoxid (oder Mischungen davon) gelöst, und anschließend möglichst uniforme Partikel von ca. 0,05-100 µm Durchmesser, insbesondere von 0,5-40 µm Durchmesser hergestellt. Die Molverhältnisse sind dabei:

ca. 1,5 Mol fmoc-Aminosäurererivat,

ca. 1,5 Mol Photobase und

ca. 1 Mol PyAOP.

- 30 Die freien Carboxylgruppen der fmoc-derivatisierten geeigneten Aminosäurerivate dienen zusätzlich als „Charge Control Agents“, wodurch die Partikel triboelektrisch negativ aufgeladen werden können.

Zur Herstellung der möglichst uniformen Partikel werden folgende dem Fachmann bekannte Methoden eingesetzt:

- Zerkleinerungsverfahren (Nass/Trockenmahlung),
- Emulsionsverfahren,
- Schmelz-/Sprühkristallisation,
- 5 • Fällungsmethoden,
- Ultraschall-Zerstäubung,
- Sprühtrocknung und
- Flüssigdosierung.

Im Rahmen der Charakterisierung der erzeugten Partikel werden dabei bestimmt:

- 10 • Durchschnittsgröße und Größenverteilung der Partikel mit Hilfe der Lichtstreuung, Fraunhofer-Beugung und Rasterelektronenmikroskopie (REM); und ggf. Transmissionselektronenmikroskopie (TEM);
- Morphologie über Elektronenmikroskopie (REM, TEM);
- Oberflächenbeschaffenheit über Zeta-Potential-Messungen, diffuse Reflexion-Infrarot-Fourier-Transform-Spektroskopie (DRIFT) und ggf. ESCA;
- 15 • Porosität und spezifische Oberfläche mittels Stickstoffadsorption (BET) sowie
- Dichte über Helium-Pyknometrie (Partikelgröße, elektrische Oberflächenladung usw.) und
- triboelektrische Aufladbarkeit.

b) Detaillierte Beschreibung einiger Methoden zur Partikelherstellung

I. Zerkleinerung

- 20 Dazu werden Nass- und Trockenmühlen aller Art verwendet. Falls nötig kann dabei ein Kühlmittel wie kalter gasförmiger Stickstoff beigefügt werden, um ein Aufschmelzen und Verklumpen der Partikel zu verhindern.

II. Emulsionskristallisation

- Dabei wird im Dunkeln eine Schmelze der oben beschriebenen Bestandteile (DPF, oder DPC oder DPS, fmoc-Aminosäure, Photobase, PyAOP) in einem Nichtlöser, wie z.B. Silikonöl, in feine Tropfen dispergiert. Dies kann z.B. mit einem
25 Ultraturrax geschehen, wobei durch die eingestellte Geschwindigkeit die Partikelgröße verändert werden kann. Diese

Suspension wird anschließend unter den Erstarrungspunkt der genannten Schmelze abgekühlt, wobei sich sphärische Partikel bilden, die anschließend von dem Nichtlöser abgetrennt werden.

III. Sprüh(schmelz)kristallisation

- Die beschriebene Schmelze wird in einem Schmelzgiegel hergestellt und anschließend durch eine Düse versprüht. Dabei
- 5 wird während der Fallzeit der Erstarrungspunkt der Schmelze unterschritten, sodass sich feste, nahezu sphärische Partikel bilden. Diese können über eine einfache Gas-Feststoff-Trennung abgetrennt werden. Unter Umständen muss dabei durch Inertgas gekühlt werden. Bei diesem Verfahren kann die Partikelgröße durch unterschiedliche Düsen eingestellt werden.

IV. Ultraschallstehwellen-Zerstäubung

- 10 Hierbei wird die beschriebene Schmelze in einem Knoten einer stehenden Ultraschallwelle zerstäubt. In einem solchen Knoten werden Stoff- und Wärmeübergangsvorgänge beschleunigt (hohe Relativgeschwindigkeiten zwischen Fluid und Schmelze), wodurch Erstarrungsvorgänge beschleunigt werden. Mit dieser Methode ist die Herstellung sphärischer Partikeln mit enger Größenverteilung möglich. Durch die Wahl der Prozessparameter kann die mittlere Partikelgröße eingestellt werden.

15 V. Sprühtrocknung

- Dieses Verfahren ähnelt der Sprühschmelzkristallisation. Die beschriebenen Bestandteile werden nicht durch Erhitzen gelöst, sondern durch ein weiteres Lösungsmittel, in dem sich alle gewünschten Bestandteile lösen lassen (DPF wird z.B. sehr gut von Dichlormethan gelöst). Diese Lösung wird anschließend über eine Düse versprüht. Das Lösungsmittel in den Tropfen verdampft und es kommt zur Bildung fester Partikel. Dabei entstehen sphärische Partikel,
- 20 jedoch muss eine Direktkühlung durchgeführt werden, um kleine Partikelgrößen zu erhalten.

VI. PGSS -Verfahren (Particles from Gas Saturated Solutions)

- Hierbei wird in der beschriebenen Schmelze zusätzlich überkritisches CO₂ gelöst und diese Lösung anschließend über eine Düse versprüht. Durch die CO₂-getriebene Expansion (Joule-Thomson-Effekt) kommt es dabei zur Abkühlung und damit zur Erstarrung. Mit dieser Methode können Partikel <10 µm erhalten werden. Durch das Einlösen des Gases wird der Schmelzpunkt und die Viskosität erniedrigt, was die Zerstäubung vereinfacht. Ein Nachteil dieses Verfahrens ist die dafür benötigte aufwändige und teure Hochdruck-Technik.

VII. PCA-Verfahren (Precipitation with a Compressed Fluid Antisolvent)

- Auch hier werden die beschriebenen Bestandteile nicht durch Erhitzen gelöst, sondern durch ein weiteres Lösungsmittel. Diese Lösung wird anschließend in eine überkritische CO₂-Atmosphäre versprüht. Dabei verdampft das Lösungsmittel (Sprühtrocknung), während gleichzeitig CO₂ in den Tropfen eindiffundiert, wobei das CO₂ als Fällungsmittel wirkt. Ein Nachteil auch dieses Verfahrens ist die dafür benötigte aufwändige und teure Hochdruck- Technik, die

nur für geringe Durchsätze ausgelegt werden kann. Vorteile sind, dass hierbei thermisch labile Stoffe eingesetzt werden können und dass sehr feine Partikelgrößen ($\sim 1 \mu\text{m}$) erreichbar sind.

V 111. RESS- Verfahren (Rapid Expansion of Supercritical Solutions)

Dabei werden die beschriebenen Bestandteile direkt in einem überkritischen Fluid (z.B. CO₂) gelöst und über eine Düse schnell entspannt. Mit dieser Technik können, abhängig von den Prozessbedingungen und den Stoffeigenschaften, Partikel im Bereich zwischen 100 nm und 10 μm erzeugt werden, wobei kugelförmige Partikel nur selten erhalten werden. Nachteil auch dieses Verfahrens ist die dafür benötigte aufwändige und teure Hochdruck-Technik, die nur für geringe Durchsätze ausgelegt werden kann.

IX. Coating-Technologien

- 10 Dabei können Partikel sowohl in Flüssigkeiten als auch in Gasatmosphäre ummantelt werden, z.B. um die erwähnten Charge transfer agents auf die Partikel aufzuziehen.

c) Herstellung von Phosphoramidit-Tonerpartikeln

- Mit Schutzgruppe versehene einzelne Phosphoramidite werden zusammen mit „charge transfer agents“ (z.B. Sulfate oder Phosphate) bei 25 °C in Diphenylformamid / Acetonitril gelöst, anschließend werden wie unter b) beschrieben möglichst uniforme Partikel von ca. 0,05-100 μm Durchmesser, insbesondere von 0,5-40 μm Durchmesser hergestellt. Ggf. kann eine Photosäure beigemengt werden, die nach Licht-Einstrahlung eine schwache Säure freisetzt. Da Phosphoramidite sehr reaktiv sind, wird unter Schutzgas gearbeitet. Alternativ zu N,N-Diphenylformamid können als „festes Lösungsmittel“ auch Diphenylsulfoxid, Phosphorsäuretrifluorester, 13,5-sym-Trioxan oder Diphenylcarbonat verwendet werden.

- 20 d) Derivatisierung von Halbleiteroberflächen (Computerchips) mit Aminogruppen

- Computerchips können durch Adsorption einer selbstaggregierenden, organischen Monoschicht [A. Ulman, Chem. Rev. 96:1533 (1996)] mit Aminogruppen funktionalisiert werden. Dabei hängt das Adsorptionsvermögen von der Beschaffenheit der Oberfläche ab: Hydrophile, hydroxyterminierte Chipoberflächen wie z.B. Glas, oxidiertes Silicium oder Indiumzinnoxid (11 U, indium tin oxide) werden durch Anbindung von aminoterminierten Alkyl- oder Arylchlor- bzw. -trialkoxy silanen entsprechend modifiziert [H. Hillebrandt, M. Tanaka, Journal of Physical Chemistry B, 105(19):4270-4276 (2001); I. Markovich, D. Mandler, Journal of Electroanalytical Chemistry 500(1-2):453-460 (2001); J.T. Sullivan, K.E. Harrison, J.P. Mizzeli, S.M. Kilbey, Langmuir 16(25):9797-9803 (2000)] auf ITO sind anstelle der Silanankergruppen auch die entsprechenden Carbonsäuren [T.X. Wie, J. Zhai, J.H. Ge, L.B. Gan, C.H. Huang, G.B. Luo, L. M. Ying, T.T. Liu, X.S. Zhao, Applied Surface Science 151(1-2): 153-158 (1999); M. Carrara, F. Nuesch, L. Zuppiroli, Synthetic Metals 121(1-3):1633-1634(2000), Ihioie [C. Yan, M. Zhamikov, A. Gölzhauser, M. Grunze, Langmuir 16(15):6208-6215(2000)] oder Amine [G. Zotti, G. Schiavon, S. Zecchin, A. Berlin, G. Paganini, Langmuir 14(7): 1728-1733 (1998)] einsetzbar. Auf hydrophoben Chipoberflächen wie z.B. beim wasserstoffterminierten Silicium erfolgt die Anbindung der aminoterminierten Adsorbatmoleküle durch Aldehyde [F. Effenberger, G. Götz, B. Bidlingmaier, M. Wezstein, Angew. Chem. 110:2651 (1998)] oder Alkene

- [Strother, T, Hamers, R.J. and Smith, L.M. Covalent attachment of oligodeoxynribonucleotides to amine-modified Si (00f) surfaces. Nucleic Acids Research Vol. 28, No 18,3535-3541,2000; J. Pipper, Dissertation, Universität Heidelberg, 2000], die bei Bestrahlung als Ankergruppen fungieren. Eine weitere anwendbare Methode ist die thermisch induzierte Anbindung phenolischer Monoschichten [V. Stadler, Diplomarbeit, Universität Heidelberg, 1998; E. Schmidt, Diplomarbeit, 5 Universität Heidelberg, i999j. Alternativ können die Computerchips mit Metallen wie z.B. Gold, Silber, Kupfer, Eisen oder Aluminium bedampft werden und ebenfalls durch Adsorption einer aminoterminierten Monoschicht funktionalisiert werden. Die Ankergruppe wird dabei je nach vorliegendem Substrat modifiziert. Auf Gold, Silber und Kupfer werden Disulfide und Thiole PR-G. Nuzzo, D.L. Allara, J. Am. Chem. Soc. 105:448f (1983); A. Ulman, An Introduction to Ultrathin Organic Fihns. From Langmuir-Blodgett to Self-Assembly, Academic Press, San Diego, CA, 1991; E.B. Troughton, C.D. Bain, G.M. 10 Whitesides, K.G. Nuzzo, D.L. Allara, M.D. Porter, Langmuir 4:365 (1988); R.G. Nuzzo, B.R. Zergarski, L.H. Dubois, J. Am. Chem. Soc. 109:733 (1987); C.D. Bain, E.B. Troughton, Y.T. Yao, J. Evall, G.M. Whitesides, R.G. Nuzzo, J. Am. Chem. Soc. 111:321 (1989); E. Sabatani, J. Cohen-Boulakia, M. Bruening, L Rubinstein, Langmuir 9:29/4 (iv93j als Adsorbate eingesetzt. Auf Aluminium sind dies die entsprechenden Carbonsäuren [D.L. Allara, R.G. Nuzzo, Langmuir 1:45 (1985); H. ügawa, T. Chihera, K. Taya, J. Am. Chem. Soc. 107:1365 (198D; M. Carrara, F. Nuesch, L. Zuppiroli, Synthetic 15 Metals 121(1-3): 1633-1634 (2001)] und auf Eisen Hydroxamsäuren [J.P. Folkers, C.B. Gorman, P.E. Laibinis, S. Buchholz, G.M. Whitesides, K.G. Nuzzo, Langmuir 11:813 (1993)]. Die Aminogruppen werden bei Bedarf geschützt und auf dem Chip wieder entschützt.
- e) Derivatisierung von licht-beschreibbaren, photosensitiven oder photoelektroaktiven Materialien mit Aminogruppen
- 20 Photoleitfähige Polymere wie z.B. dotiertes Polycarbonat [S.Z. WU, F. Zeng, F.X. U, Y.L. Zhu, H.P. Zhao, Journal of Polymer Science B n Polymer Physics 37(23):3302 (1999)], Polyaniline [V.E. Bondarenko, T.S. Zhuravleva O.N. Efimov, G.V. Niko- laeva, Synthetic Metals 84(1-3):793 (1997)], sensitivierte Poly(N-vinylcarbazole) IJ.G. Winiarz, L.M. Zhang, M. Lal, C.S. Friend, P.N. Prasad, Chemical Physics 245(1-3):417 (1999)], konjugierte Polydiacetylene [K.J. Donovan, K.Scott, S. Spagnoli, Journal öl Applied Physics 86(3): 14/2 \1999); K.J. Donovan, S. Spagnoli, ChemicalPhysics 247(2):293 (1999)] oder sonstige Systeme auf Polyvinyl- oder Polyacrylbasis [Q. Wang, L.M. Wang, L.P. Yu, Journal of the American Chemical Society 120(49): 12860 (1998); S.H. Park, K. Ogino, H. Sato, Polymers for Advanced Technologies 11(7):349 (2UUu;j werden mittels eines NH₃-Plasmas, wie bereits an Polypropylenfolien gezeigt [R.S. Matson, J. Rampal, S.L. Pentoney Jr., P.D. Anderson, P. Coassini, Analytical Biochemistry 224:110 (1993;]] wurde, an der Oberfläche mit Aminogruppen funktionalisiert. Photoelektroden auf Basis anorganischer Oxide wie Titandioxid [MJE. Rincon, O. 25 Gomez-Daza, C. Corripio, A. Orihuela, Thin Solid Films 389(1-2):91 (2001)], Zirkoniumdioxid [R.B.M. Koehorst, G.K. Boschloo, T.J. Savenije, A. Goossens, T.J. Schaafsma, Journal of Physical Chemistry B 104(10):2371 (2000)], Zinkoxid [Z.S. Wang, C.H. Huang, Y.Y. Huang, Y.J. Hou, P.H. Xie, B.W. Zhang, H.M. Cheng, Chemistry of Materials 13(2):678 (2001); D. Schlettwein, T. Oekermann, T. Yoshida, M. Tochimoto, H. Minoura, Journal of Electroanalytical Chemistry 481(1):42 (2000)], Zinndioxide [B. Levy, W. Liu, S.E. üilbert, Journal of Phy- 30 sical Chemistry B 104 (10): 1810 (1997)] oder Mischoxide der genannten Verbindungen [K. Wilke, H.O. Breuer, Journal of Information Recording 24(5-6):309 (1998); M. Sadeghi, W. Liu, T.G. Zhang, P. Stavropoulos, B. Levy, Journal of Physical Chemistry B 104(10):237i (2000) oder entsprechender dünner Oxidfilme auf anderen Halbleitermateri- 35 alen.

alien [R.B.M. Koehorst, G.K. Boschloo, T.J. Savenije, A. Goossens, T.J. Schaafstra, Journal of Physical Chemistry B 104(10):237i (2000)] oder Polymeren [V.E. Bondarenko, T.S. Zhuravleva O.N. Efimov, G.V. Nikolaeva, Synthetic Metals 84(I-3):793 (1997)] werden wie in d) durch Adsorption einer organischen, NH₂ terminierten Monoschicht mit Aminogruppen funktionalisiert. Geeignete Ankergruppen für die Adsorption der Monoschichten auf diesen Materialien sind u.a. Carbonsäuren [J.J. He, A. Hagfeldt, S.E. Lindquist, H. Grennberg, F. Korodi, L.C. Sun, B. Åkermark, Langmuir 17(9):2743 (2001); Z.S. Wang, C.H. Huang, F.Y. U, S.F. Wenig, K. Ibrahim, F.Q. Liu, Journal of Physical Chemistry B 105(19):4230 (2001)] oder Tetrachlor- oder Trialkoxysilane [U. Rammelt, N. Hebestreit, A. Fuskus, W. Plieth, Hectrochimica Acta 46(15):2363 (2001)], denkbar sind auch entsprechende Hydroxamsäuren [J.P. Folkers, C.B. Gorman, P.E. Laibini s, S. Buchholz, G.M. Whitesides, R.G. Nuzzo, Langmuir 11:813 (1995)] oder Phosphate [A. Ulman, Chem. Rev. 96:1533 (1996)]. Die Aminogruppen werden bei Bedarf geschützt und nach Adsorption wieder entschützt.

f) Generierung von Ladungsmustern auf einem Computerchip

Die definierbaren Orte (Figur 8, Ziffer 199) auf einem weitgehend handelsüblichen Computerchip (Figur 8, Ziffer 198) werden mit einem handelsüblichen Computersystem matrixmäßig angesteuert (Figur 8, Ziffer 200). Dadurch werden die (meist zwei) unterschiedlichen Ladungsvorzeichen durch das Schalten entsprechender elektronischer Schaltelemente (z.B. CMOS-Elemente) eines Transistors erreicht.

g) Generierung von Ladungsmustern durch LED-Chips (Figur 4)

Ein weitgehend handelsüblicher LED- oder LCD-Chip, wie er z.B. in Digitalkameras oder in Flachbildschirmen zum Einsatz kommt (Figur 4), wird durch einen Computer mit dem Fachmann bekannten Methoden Pixel-genau (d.h., jede Leuchtdiode einzeln) angesteuert. Dabei werden definierbare Muster aktiver LED- oder LCD-Einzelioden auf dem Chip erzeugt. Alternativ kann auch ein Array von Mikrolasern verwendet werden.

Knapp oberhalb des Arrays von Leuchtdioden wird ein licht-beschreibbares Material fest fixiert, das aus einem dem Fachmann bekannten gängigen Material besteht, wie es in der licht-beschreibbaren Walze von Laserdruckern vorliegt (Figur 4, Ziffer 122). Wie dort wird unterhalb der Schicht des licht-beschreibbaren Materials eine Schicht leitenden Materials aufgebracht, das mit einer Spannungsquelle positiv aufgeladen wird (Figur 4, Ziffer 124). Diese Schicht ist für das von den LEDs ausgestrahlte Licht durchlässig und befindet sich zwischen dem LED-Array und dem genannten Licht-beschreibbaren Material. Auf die Oberfläche des licht-beschreibbaren Materials wird eine dünne Schicht aufgezogen, die freie Aminogruppen enthält, wie in Beispiel e.) beschrieben (Figur 4, Ziffer 121).

Diese Schicht wird mit Hilfe einer Corona gleichmäßig mit negativen Ladungen aufgeladen (Figur 4, Ziffer 123). Anschließend werden, wie beschrieben, definierte Bereiche (Figur 4, Ziffer 128) auf dem Träger bestrahlt. Dadurch wandern an den bestrahlten Stellen positive Ladungen zur Trägeroberfläche (Figur 4, Ziffer 126), wodurch ein definierbares Ladungsmuster entsteht.

h) Generierung von Ladungsmustern mit Lichtmasken

Zum Einsatz kommt hier ein flacher Träger, der aus einem dem Fachmann bekannten gängigen Material besteht, wie es in der licht-beschreibbaren Walze von Laserdruckern vorliegt. Wie dort wird unterhalb der Schicht des licht-beschreibbaren Materials eine Schicht leitenden Materials aufgebracht, das mit einer Spannungsquelle positiv aufgeladen wird. Auf die Oberfläche des licht-beschreibbaren Materials wird eine dünne Schicht aufgezogen, die freie Aminogruppen enthält, wie in Beispiel 5 e.) beschrieben.

Diese Schicht wird mit Hilfe einer Corona gleichmäßig mit negativen Ladungen aufgeladen. Anschließend werden, wie in der Publikation Fodor et al., Science 251:767-773 (1991) beschrieben, durch Lichtmasken definierte Bereiche auf dem Träger bestrahlt. Alternativ kann dafür auch ein mit Piezo-Aktoren bestückter Chip verwendet werden. Dadurch wandern an den bestrahlten Stellen positive Ladungen zur Trägeroberfläche, wodurch ein definierbares Ladungsmuster entsteht.

10 Das wiederholbare Bestrahlen definierbarer Bereiche wird dabei entweder durch ein optoelektronisches Positioniersystem (falls nanometer-genaues Positionieren nötig ist, mit Piezoaktoren) oder durch die physische Kopplung von Träger und Strahlungsquelle erreicht.

i) Anlagern von Aminosäurenpartikeln an Computerchips (Figuren 1, 3 & 6)

15 Auf der Oberfläche der unter d.) beschriebenen mit Aminogruppen derivatisierten Computerchips wird wie unter f.) beschrieben ein definiertes Ladungsmuster erzeugt. Die unter a.) und b.) beschriebenen Partikel werden in einen im wesentlichen geschlossenen Behälter gefüllt, in dessen verfahrbarem Deckel der Computerchip eingelagert ist (Figur 3, Ziffer 96). Die definierten positiv geladenen Bereiche des Chips sind dabei für die im Inneren des Behälters vorliegenden Partikel zugänglich, sobald eine verschließbare Lochblende (Figur 3, Ziffer 74, 83, 79) knapp unterhalb des angebrachten Chips geöffnet wird.

20 Die Partikel werden durch Wand-Effekte triboelektrisch aufgeladen. Dazu werden die Partikel (Figur 3, Ziffer 92, 93, 94) zunächst mit einem mechanischen sich drehenden Arm (Figur 3, Ziffer 84, 77, 86) oder mit einem Luftstrom umgewälzt. Um die Partikel durch elektrostatische Anziehung auf den Träger zu bringen, kann der genannte Behälter auch einfach geschüttelt werden, oder es kommt der bereits beschriebene mechanische Arm zum Einsatz, oder ein Förderband führt die Partikel in der Nähe des Trägers vorbei, oder es wird durch das Anlegen einer Gegenspannung oder von Ultraschall eine feine Partikelstaubwolke erzeugt. Die negativ aufgeladenen Partikel der Staubwolke induzieren an definiert ungeladenen Bereichen des 25 Chips (der Aufnahme, des Trägers) positive Ladungen (Figur 6, Ziffer 175), während sie gleichzeitig von negativ geladenen Bereichen des Trägers abgestoßen werden (Figur 6, Ziffer 173, 174, 176).

30 Durch das Schließen der genannten Lochblende (Figur 3, Ziffer 83) wird der genannte Chip im wesentlichen von dem Partikel-Vorratsbehälter (Figur 3, Ziffer 66, 68, 70) abgetrennt. Anschließend wird der Chip mit den daran gebundenen Partikeln gemeinsam mit dem ihn tragenden Deckel weitertransportiert, sodass der Deckel ein weiteres, im wesentlichen leeres Gefäß abschließt (Figur 3, Ziffer 67, 69, 71). Ungebundene Partikel werden hier durch das Anlegen einer Gegenspannung entfernt (Figur 3, Ziffer 76, 78, 81). Anschließend werden die an definierten Orten gebundenen Partikel durch kurzzeitiges Erhitzen auf 80 °C angeschmolzen (Figur 1B, Ziffer 9).

j) Oligomersynthesemaschine, Synthese eines Peptidarrays (Figur 3)

Wie in Beispiel i.) beschrieben, werden in insgesamt 20 Behälter (Figur 3, Ziffer 66, 68, 70) mit verschließbarer Lochblende (Figur 3, Ziffer 74, 83, 79) insgesamt 20 verschiedene in Beispiel a.) und b.) beschriebene Aminosäurenpartikel (Figur 3, Ziffer 92, 93, 94) eingefüllt. Jeweils benachbart sind weitere 20 im wesentlichen leere Behälter (Figur 3, Ziffer 67, 69, 71), an deren Boden (Figur 3, Ziffer 76, 78, 81) eine Spannung angelegt werden kann und die eine Wärmequelle (Figur 3, Ziffer 87, 88, 89, 90) enthalten.

Der Chip ist wie in Beispiel i.) beschrieben in einen verfahrbaren Deckel für die beschriebenen Behälter eingelagert (Figur 3, Ziffer 96). An dem Chip benachbarte Bereiche des verfahrbaren Deckels (Figur 3, Ziffer 97 A, 97B) kann eine Spannung angelegt werden, durch die residuale Partikel der benachbarten Behälter angezogen und fixiert werden können. Eine weitere Funktion dieser benachbarten Bereiche ist die effiziente Abschirmung der Chipoberfläche gegenüber Licht, um eine vorzeitige Aktivierung der Photobase zu vermeiden. Die Oberfläche des Chips wurde vorher wie in Beispiel (d.) beschrieben mit funktionalen Gruppen derivatisiert.

Wie in Beispiel i.) beschrieben, werden die Behälter nacheinander angefahren, bis alle 20 verschiedenen Aminosäurenpartikel (Figur 3, Ziffer 92, 93, 94) an den jeweils wie in Beispiel f.) beschriebenen definierten Bereichen durch kurzzeitiges Anschmelzen fixiert worden sind.

15 Anschließend schließt der verfahrbare Deckel mit dem eingelagerten Chip einen weiteren Behälter (Figur 3, Ziffer 72) ab, der eine steuerbare starke Lichtquelle enthält (Figur 3, Ziffer 91), die Licht im Aktivierungsoptimum der Photobase abstrahlt (bei 1-Phenacyl-(1-azonia-4-azabicyclo(2.2.2)octane ca. 300 nm). Diese Lichtquelle und eine weitere in dem Behälter enthaltene gesonderte Wärmequelle (Figur 3, Ziffer 90) heizen die Chipoberfläche bis zur optimalen Kopplungstemperatur auf (ca. 71-75°C bei der Verwendung von DPF als Matrixmaterial). Die gesonderte Wärmequelle kann in der bevorzugten 20 Ausführung gepulste Wärmepakete abstrahlen, wodurch die Diffusion der Monomere auf der Trägeroberfläche eingeschränkt werden kann.

Anschließend fährt der verfahrbare Deckel mit dem eingelagerten Chip einen oder mehrere weitere Behälter (Figur 3, Ziffer 73) an, in denen die dem Fachmann bekannten automatisierbaren Waschprozeduren (Figur 3, Ziffer 100, 104 bis 109) der Peptidsynthese stattfinden, wie z.B.:

- 25 • 2 x 2 min waschen mit DMF oder NMP
• 1 x 2 min waschen mit DMF oder NMP
• zu je 1ml DMF + 40 µl Essigsäure-Anhydrid zugeben und 30 min inkubieren
• (das Essigsäure-Anhydrid reagiert dabei mit den übriggebliebenen freien N-Termini)
• 3 x 2 min waschen mit DMF oder NMP
30 • 10 min 20% Piperidin in DMF oder NMP
• (dabei werden die fmoc-Schutzgruppen abgespalten)

- 5 x 2 min waschen mit DMF oder NMP
 - zu je 1 ml DMF + 10 µl 1% Bromphenolblau in DMF zugeben und 5 min färben (das Bromphenolblau reagiert dabei nicht-kovalent mit den freien N-Termini)
 - 2 x 2 min waschen mit Methanol p.A.
- 5 • 2 min trocknen bei 50°C

Diese Vorgehensweise wird so oft wiederholt, bis Peptide einer gewünschten Länge synthetisiert worden sind, die im Arrayformat vorliegen. In einem letzten Schritt fährt der verfahrbare Deckel mit dem eingelagerten Chip einen weiteren Behälter an, in denen die dem Fachmann bekannten Prozeduren zum Abspalten der Seitenschutzgruppen stattfinden, wie z.B.:

- 10 • 20 Volumen Dichlormethan + 20 Volumen TFA +1 Volumen Triisobutylsilan
- 1 Stunde bei ca. 25°C
- (dabei werden alle Seitenschutzgruppen abgespalten)
- 3 x 2 min waschen mit Dichlormethan
- 2 x 2 min waschen mit DMF oder NMP
- 15 • zu je 1 ml DMF + 10 µl 1% Bromphenolblau in DMF zugeben und 5 min färben (das Bromphenolblau reagiert dabei nicht-kovalent mit den freien N-Termini)
- 2 x 2 min waschen mit Methanol p.A.
- 2 min trocknen bei 50 °C

Bei dem nun vorliegenden Peptidarray können nun unspezifische Bindungen mit einer geeigneten wässrigen Lösung, 20 wie zum Beispiel 2% Milchpulver in PBS abgeblockt werden und anschließend verschiedene dem Fachmann bekannte Färbereaktionen durchgeführt werden.

Besonders vorteilhaft werden Bindungsereignisse ausgelesen, indem die Peptide auf einem Photodiodenarray synthetisiert werden. Dabei werden ortsdefinierte Photonenausbeuten gemessen, die durch eine dem Fachmann bekannte Enzym-gesteuerte Chemolumineszenzreaktion entstehen. Diese Photonen sind ein Maß für die jeweiligen Bindungsereignisse. 25

Die beschriebene Prozedur kann anstelle eines Computerchips auch mit einem unter g.) beschriebenen Träger durchgeführt werden. Anstelle der unter a.) beschriebenen Partikel können auch die unter c.) beschriebenen Partikel zur

Synthese eines Oligonukleotidarrays verwendet werden. Als Aktivator wird dabei für die Kopplungsreaktion Tetrazol verwendet, ansonsten die dem Fachmann bekannten Synthesebedingungen.

Abkürzungen:

DMF = Dimethylformamid

5 DPC = Diphenylcarbonat

DPF = Diphenylformamid

DPS = Diphenylsulfoxid

NMP = 1-Methyl-2-pyrilidinon

PTP = Phosphorsäuretrifluorophenylester

10 PyAOP = 7-azabenzotriazol-1 -yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate)

ST = 13,5-sym-Trioxan

TFA = Trifluoressigsäure

Die Photobase (1-Phenacyl-(1-azonia-4-azabicyclo(2,2,2)octane) N,N-Dimethyldithiocarbamate) wird im Journal of

Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry, „Photochemical Reactions of Quaternary Ammonium Dithiocarbamates as

15 Photobase Generators and their use in the photoinitiated thermal crosslinking of poly(glycidyl methacrylate“ Vol39,1329-
1341 (2001) beschrieben.

Wird PyAOP (7-azabenzotriazol- 1-yloxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate) anstelle von beispielswei-
se HBTU zusammen mit einer Base für die Aktivierung freier Carboxylgruppen eingesetzt, so sind deutlich weniger kon-
kurrierende Nebenreaktion mit freien Aminogruppen zu erwarten („Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical

20 Approach.“ Editoren: W.C. Chan und P.D. White).

Beispielsweise können beim ortsgenauen Positionieren von festen Aminosäuren-Tonerpartikel auf eine Elektrode
eines Elektodenarrays die Aminosäuren-Tonerpartikel als Monomer ein Fmoc-geschütztes Alanin, eine Photobase
und HOBr, TBTU, als Matrixmaterial DPSO, als charge control agent Eisen(3+)-Komplexe von Hydroxy-
Naphthoesäure und als charge stabilising agent Polyacrylsäureester enthalten. Anstelle von Fmoc-Alanin können die
25 Aminosäuren-Tonerpartikel auch Fmoc-Opfp enthalten.

Weitere Vorteile, Ziele und Eigenschaften vorliegender Erfindung werden anhand der Beschreibung
anliegender Zeichnung erläutert, in welcher einige Beispiele hinsichtlich der Erfindung dargestellt sind.

Es zeigen jeweils schematisch

- Figur 1A ein ortsgenaues Positionieren einer ersten Art an Partikeln an einen Träger mittels eines ersten elektrischen Ladungsmusters,
- Figur 1B ein Entfernen nicht an den Träger aus Figur 1A positionierter Partikel, sowie ein Anschmelzen der ortsgenau positionierten Partikel einer ersten Art,
- 5 Figur 1C ein Anlegen eines zweiten elektrischen Ladungsmusters an den Träger aus den Figuren 1A und 1B, wodurch Partikel einer zweiten Art ortsgenau an den Träger positioniert werden,
- 10 Figur 1D mittels kurzzeitigen Anschmelzens ortsgenaue an den Träger fixierte Partikel einer ersten, zweiten und dritten Art aus Figur 1A bis 1C, die immobilisierte Monomere einer ersten, zweiten und dritten Art beinhalten,
- Figur 2A ein ortsgenaues Positionieren von Partikeln einer zweiten Art an einen Träger, nachdem dort bereits Partikel einer ersten Art angeschmolzen wurden,
- Figur 2B durch kurzzeitiges Anschmelzen ortsgenaue an den Träger fixierte Partikel einer ersten und einer zweiten Art aus Figur 2A,
- 15 Figur 2C ein Freisetzen einer Base aus einer Photobase durch das Einstrahlen elektromagnetischer Wellen innerhalb der Partikel, wodurch gleichzeitig oder kurz danach mobilisierte Monomere für die nachfolgende Kopplungsreaktion an die Aufnahme aktiviert werden,
- Figur 2D an den Träger gekoppelte Monomere,
- 20 Figur 3A eine Anordnung zum Anbringen von Monomeren an einen Träger,
- Figur 3B einen Computer, mit dem u.a. Bereiche eines Chips, ein Motor, Wärmequellen der Anordnung aus Figur 3A angesteuert werden können,
- Figur 3C eine Reihe von Behältern der Anordnung aus Figur 3A,
- Figur 4 eine Anordnung zum indirekten Erzeugen eines Ladungsmusters an einen Träger durch elektromagnetische Wellen,
- 25 Figur 5A eine weitere Anordnung zum Anbringen von Monomeren an einen Träger mittels eines Farblaserdruckers,
- Figur 5B aufgebrachte, noch nicht angeschmolzene Tonerpartikel,
- Figur 5C eingeschmolzene bzw. beweglich gemachte Tonerpartikel,

- Figur 5D eine alternative Anordnung zum Anbringen von Monomeren an einen Träger mittels einer Oligomer-Synthesemaschine,
- Figur 5E einen ortsgenau positionierten Monomertonerpartikel,
- Figur 5F einen eingeschmolzenen bzw. beweglich gemachten ortsgenau positionierten Mono-
mer-Tonerpartikel,
- 5 Figur 6 ein ortsgenaues Positionieren eines Monomer-Partikels einer ersten Art an einen Chip,
- Figur 7 eine schematische Seitenansicht auf einen Chip, dessen Elektroden in direktem Kon-
takt mit einem Elektrolyten stehen, in dem Monomere für eine kombinatorische Syn-
these gelöst vorliegen,
- 10 Figur 8 eine Draufsicht auf einen Chip mit einem angelegtem Ladungsmuster,
- Figur 9 eine Seitenansicht auf den Chip aus Figur 8,
- Figur 10 ein Monomerpartikel mit darin immobilisierten Substanzen,
- Figur 11 einen prinzipiellen Aufbau eines LED/Laser-Arrays mit einem festmontierten Träger,
- Figur 12 einen prinzipiellen Aufbau eines Oligomer-Arrays,
- 15 Figur 13 den Gebrauch eines Oligomer-Arrays zur Analyse einer Substanz 240,
- Figur 14A ortsgenau aufgebrachte unterschiedliche Arten an Monomeren in der Nähe eines Trä-
gers,
- Figur 14B parallelisiertes, jeweils ortsgenaues Ankoppeln unterschiedlicher Arten von Monome-
ren an den Träger aus Figur 14A,
- 20 Figur 14C angekoppelte Monomere an den Träger aus den Figuren 14A und 14B,
- Figur 14D angekoppelte Monomere ohne eine Schutzgruppe,
- Figur 15A ortsgenau definierte Bereiche des Trägers mit einer abgespaltenen Schutzgruppe, an
welche eine erste Art von Monomeren koppeln können,
- 25 Figur 15B ein ortsgenau definiertes Ankoppeln einer ersten Art von alternativen Monomeren an
den Träger aus Figur 15A,
- Figur 15C angekoppelte alternative Monomere an den Träger aus den Figuren 15A und 15B,
- Figur 15D angekoppelte alternative Monomere ohne eine Schutzgruppe,

- Figur 16A ein ortsgenau definiertes Einstrahlen von Licht auf eine lichtempfindliche Schutzschicht eines Trägers,
- Figur 16B ein Ankoppeln von Monomeren an einen Syntheseort des Trägers aus Figur 16A,
- Figur 17A ein durch Licht ortsgenau definiertes Abspalten von lichtempfindlichen Schutzgruppen,
5
- Figur 17B ein ortsgenau definiertes Ankoppeln von Monomeren an einen Syntheseort des Trägers aus Figur 17A,
- Figur 18A ein parallelisiertes ortsgenaues Positionieren von unterschiedlichen Partikeln auf einen Träger, wobei die Partikel jeweils unterschiedliche Monomere immobilisiert enthalten,
- 10 Figur 18B ein parallelisiertes Koppeln von Monomeren an den Träger aus der Figur 18A,
- Figur 19A ein parallelisiertes ortsgenaues Positionieren von Flüssigkeiten, welche Monomere mit sich führen, an einen Träger,
- Figur 19B ein parallelisiertes Koppeln der Monomere an den Träger aus Figur 19A.
- Die in den Figuren 1A bis 1D abgebildeten Transportmittel befinden sich als bewegliche Partikel 1 bis
15 12 in einem Aerosol 13. Es kann aber auch eine Emulsion als Umgebungsmedium eingesetzt werden. Das Aerosol 13 steht mit einem, insbesondere als Isolator ausgebildeten Träger 14 als Aufnahme der Partikel 1 bis 12 in Wechselwirkung, so dass es den Partikeln 1 bis 12 möglich ist, mit dem Träger 14 in Kontakt zu treten. Unterhalb des Trägers 14 ist eine Matrix 15 angeordnet, welcher eine Vielzahl an miniaturisierten Halbleiterstrukturen 16 bis 27 umfasst und mit diesen den Träger 14 bilden. Mittels der
20 Halbleiterstrukturen 16 bis 27 ist es möglich, definierte Orte 28 bis 39 des Trägers 14 jeweils mit einer elektrischen Ladung 40 bis 48 zu versehen. Die elektrischen Ladungen 40, 42, 44, 45, 46 und 48 sind negativ, wobei die Ladungen 41, 43 und 47 elektrisch positive Ladungen sind.
- Es versteht sich, dass in einem anderen Ausführungsbeispiel wenigstens eine der Ladungen 40, 42, 44,
25 45, 46 und 48 sowie 41, 43 und 47 auch neutral sein kann, wobei beispielsweise die negativ geladenen Partikel 3, 6 eine positive Gegenladung induzieren.
- Die Partikel 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9 und 11 enthalten jeweils immobilisierte Monomere 49 einer ersten Art (hier nur exemplarisch beziffert), während die Partikel 6, 8 und 12 Monomere 50 einer zweiten Art (hier nur exemplarisch beziffert) beinhalten. Das Partikel 10 weist Monomere 10A einer dritten Art (hier nur exemplarisch beziffert) auf.
- 30 Die Monomere 49 erster Art, die Monomere 50 zweiter Art sowie die Monomere 10A dritter Art sollen jeweils an einen bestimmten, definierten Bereich an den Träger 14 gekoppelt werden. Um ein ortsgenau

naues Aufbringen der unterschiedlichen Monomere 49, 50 und 10A an den Träger 14 zu ermöglichen, weisen die Partikel 1 bis 12 eine elektrisch negative Ladung auf.

Wie in Figur 1A dargestellt, weist das Aerosol 13 lediglich eine Vielzahl an Partikeln 1 bis 5, 7, 9 und 11 mit darin immobilisierten Monomeren 49 einer ersten Art auf, die jeweils eine elektrisch negative Ladung haben. Die Halbleiterstruktur 17 initiiert an dem Träger 14 am Ort 29 eine elektrisch positive Ladung, ggf. auch eine neutrale Ladung, so dass sich an den definierten Ort 29 ein Partikel 3 positioniert. Ggf. induziert das Partikel 3 eine positive Ladung. Die übrigen Partikel 1, 2, 4 und 5 werden von dem Träger 14, insbesondere von den definierten Orten 28 und 30 abgestoßen, da die Orte 28, 30, jeweils eine elektrisch negative Ladung 40, 42 aufweisen.

- 10 Figur 1B zeigt gegenüber der Figur 1A einen fortgeschrittenen Verfahrensstand, in welchem ein elektrisch negativ geladener Partikel 9 an einem positiv geladenen definierten Ort 35 positioniert ist. Das Partikel 9 wurde kurzzeitig angeschmolzen, sodass dieses erste Positionieren jetzt unabhängig von dem angelegten Ladungsmuster in ein Fixieren des Partikel 9 fortgeschritten ist. Die weiteren Partikel 1, 2, 4 und 5 aus der Figur 1A sind aus dem Aerosol 13 vollständig entfernt worden.
- 15 In einem weiter fortgeschrittenen Verfahrensstand (Figur 1C) ist das Aerosol 13 mit weiteren negativ geladenen Partikeln 6 und 8 angereichert und das Ladungsmuster aus Figur 1B geändert worden. Die Partikel 6 und 8 umfassen Monomere 50 einer zweiten Art. Um nun einen der Partikel 6, 8 an dem Träger 14 an einem definierten Ort 31 zu positionieren, ist an dem definierten Ort 31 mittels der Halbleiterstruktur 19 eine elektrisch positive Ladung 14 initiiert worden, so dass sich ein negativ geladenes Teilchen 6, 8 an diesem Ort 31 positionieren kann.

Wie vorhin bereits schon erwähnt, kann die elektrisch positive Ladung ggf. auch eine neutrale Ladung sein, wobei die negativ geladenen Teilchen 6, 8 an dem Ort 31 ggf. eine positive Gegenladung induzieren.

- 25 In einem späteren Verfahrensschritt (Figur 1D) sind an den definierten Orten 37, 38 und 39 des Trägers 14 jeweils Partikel 10, 11 und 12 durch kurzzeitiges Anschmelzen fixiert worden, sodass die Partikel 10, 11 und 12 auch dann an dem Träger positioniert bzw. fixiert bleiben, wenn keine elektrische Ladung - oder gar eine entgegengesetzte elektrische Ladung - an den definierten Orten 37, 38 und 39 mittels der Halbleiterstruktur 25, 26 und 27 initiiert ist.

- 30 Wie in den Figuren 2A bis 2D dargestellt, werden in einem ersten Schritt (Figur 2A), ähnlich wie in dem Ausführungsbeispiel der Figur 1 schon beschrieben, die Partikel 52 und 53 an einem Träger 54 positioniert und nacheinander durch kurzzeitiges Anschmelzen ortsgenau fixiert (Figur 2B). Das Positionieren der Partikel 52, 53 an den Träger 54 geschieht hierbei im Dunkeln. Die Partikel 52, 53 befinden sich in einem Medium 512.

- Das Partikel 52 umfasst hierbei Monomere 55 einer ersten Art (hier nur exemplarisch beziffert), wohingegen das Partikel 53 Monomere 56 einer zweiten Art (hier nur exemplarisch beziffert) umfasst. Zusätzlich dazu enthalten beide Arten von Partikeln 52, 53 eine Photobase 51, die durch Bestrahlen mit elektromagnetischen Wellen 62, insbesondere durch Bestrahlen mit Licht, eine Base (hier nicht dargestellt) freisetzt. Unter dem Träger 54 ist ein Isolator 57 angeordnet, der Halbleiterstrukturen 58 und 59 umfasst. Die Halbleiterstruktur 59 definiert an dem Träger 54 einen Ort 60, der eine elektrisch negative Ladung aufweist. Die Halbleiterstruktur 58 initiiert am Träger 54 einen definierten Ort 61, der eine elektrisch positive Ladung aufweist. Auch in diesem Ausführungsbeispiel ist es möglich, dass die elektrisch positive Ladung durch das Partikel 53 selbst induziert wird.
- 10 An dem Ort 60 ist bereits das Partikel 52 durch kurzzeitiges Anschmelzen des Partikels 52 an den Träger 54 fixiert, wogegen der Partikel 53 aufgrund seiner elektrisch negativen Ladung von dem elektrisch positiv geladenen Ort 61 angezogen wird - bzw. an dem ursprünglich neutralen Ort 61 eine positive Gegenladung induziert -.
- In einem zweiten Schritt (Figur 2B) sind beide Partikel 52 und 53 an dem Träger 54 kurzzeitig angeschmolzen worden, sodass sie auch ohne ein weiteres Aufbringen einer elektrischen Ladung an den Orten 60 und 61 durch die Halbleiterstrukturen 58 und 59 an dem Träger 54 zumindest temporär fixiert bleiben. Die Partikel 52 und 53 sind hierzu mittels eines kurzen Hitzeeinflusses (hier nicht dargestellt) in ihrer Eigenschaft derart verändert worden, dass sie nach einem Erkalten primär lediglich aufgrund von Adhäsionskräften an dem Träger 54 haften bleiben. Aufgrund des vorhergehend beschriebenen kurzzeitigen Hitzeinflusses wurden die in den Partikeln 52 und 53 immobilisierten Monomere 55 und 56 u. U. zwar kurzzeitig beweglich gemacht. Jedoch ist die Umsatzrate von Kopplungsreaktionen im Dunkeln, d. h. ohne eine freigesetzte Base, extrem gering.
- Der Positionierungsvorgang von weiteren unterschiedlichen Partikeln mit jeweils unterschiedlichen darin enthaltenen Monomeren (hier nicht dargestellt) wird nunmehr so oft wiederholt, bis sich eine beliebige 25 Anzahl an unterschiedlichen Partikeln an den Träger 54 positioniert hat (hier nicht gezeigt).
- Anschließend wird mit elektromagnetischen Wellen 62 die in den Partikeln 52, 53 enthaltene Photobase 51 aktiviert (Figur 2C), wodurch eine Kopplungsreaktion der beweglich gemachten, in den positionierten Partikeln 52, 53 enthaltenen Monomere 55 und 56 an den Träger 54 gestartet wird.
- Die ortsgenau fixierten Partikel 52 und 53 sind in diesem Ausführungsbeispiel als jeweils eigene Kompartimente zu betrachten, innerhalb derer die durch Licht freigesetzte Base (hier nicht dargestellt) dazu führt, dass Aktivatoren zunächst mit den ebenfalls in den Partikeln 52, 53 eingeschlossenen Monomeren 55 und 56 abreagieren und nicht zu unerwünschten Nebenreaktionen mit der funktionalisierten Oberfläche 63 des Trägers 54 führen. Dies bringt gegenüber dem Stand der Technik den überraschenden Vorteil mit sich, dass im Gegensatz zu aktivierte Monomeren (hier nicht dargestellt) wesentlich stabilere und 30 kostengünstigere nicht-aktivierte Monomere 55, 56 in einem Vorratsbehälter eingesetzt werden können.

Durch die ausgelöste Kopplungsreaktion haben sich die in den Partikeln 52 und 53 befindlichen Monomere 55 und 56 an die hierfür funktionalisierte Oberfläche 63 des Trägers 54 gekoppelt (Figur2D).

Die Figuren 1 und 2 zeigen jeweils beispielhaft ein Verfahren, bei welchem verschiedene Arten trockener Monomerpartikel 1 bis 12 und 52, 53, die jeweils verschiedene Arten von Monomeren 10A, 49, 50,

- 5 55 und 56 für die kombinatorische Synthese immobilisiert enthalten, nacheinander an definierte Orte positioniert und dort anschließend in einem weiteren Schritt durch kurzzeitiges Anschmelzen fixiert, bis eine ganze Schicht unterschiedlicher Monomerpartikel 1 bis 12 und 52, 53 ortsdefiniert an dem Träger 14, 54 angebracht sind (Figur 1).

Figur 2 zeigt darüber hinaus, wie davon unabhängig die Kopplungsreaktion der eingeschlossenen Mo-

- 10 nomere 55, 56 an dem Träger 14, 54 gestartet werden kann, indem z. B. eingestrahltes Licht 62 innerhalb der Partikel 1 bis 12, 52, 53 aus einer Photobase 51 eine Base freisetzt, die daraufhin die Kopplungsreaktion mit dem Träger 14, 54 ermöglicht. Vorzugsweise geschieht dieser Schritt mit einer ganzen Schicht unterschiedlicher Monomerpartikel 1 bis 12, 52, 53 gleichzeitig.

Durch die Verwendung von trockenen Partikeln 1 bis 12, 52, 53 ergeben sich folgende überraschende

- 15 Vorteile gegenüber dem Stand der Technik.

Zum einen können mehrere Arten von Monomeren 10A, 49, 50, 55, 56 pro Arbeitsgang an den Träger 14, 54 gekoppelt werden, wodurch weniger Kopplungszyklen zum Aufbau des Arrays von Oligomeren (siehe Figur 12) benötigt werden.

Zum anderen kann das ortsgenaue Anbringen der Monomere 10A, 49, 50, 55, 56 an den Träger 14, 54

- 20 von der Kopplungsreaktion an den Träger 14, 54 zeitlich abgetrennt werden.

Darüber hinaus kommt es zu keiner Nebenreaktion der in den Monomerpartikeln 1 bis 12, 52, 53 eingeschlossenen Aktivatoren mit reaktiven Gruppen des Trägers 14, 54, da diese Aktivatoren vorher innerhalb der Monomerpartikeln 1 bis 12, 52, 53 mit einem Überschuss der Monomere 10A, 49, 50, 55 und 56 abreagieren und diese dabei ggf. aktivieren.

- 25 Dadurch können stabilere und damit billigere und einfach handhabbare Monomertoner hergestellt werden, in denen die Monomere 10A, 49, 50, 55 und 56 nicht voraktiviert vorliegen (z. B. fmoc-Aminosäure + HBTU+Photobase vs fmoc-Aminosäurenhydrid).

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren findet keinerlei Elektrolyse statt, wodurch die in Figur 7 be-

schriebenen nachteiligen Nebeneffekte entfallen, es fließt praktisch kein Strom, da das eingesetzte Aero-

- 30 sol 13 Isolatoreigenschaften besitzt, wodurch die angestrebte Miniaturisierung eines Arrays erleichtert wird.

Außerdem können die Oberflächenelektroden 25, 26, 27 sowie 58 und 59 von dem Umgebungsmedium 13, 5-12 vorteilhaft durch eine weitere Schicht, insbesondere einen Isolator abgeschirmt werden, da für

die Bewegung der Partikel 1 bis 12, 52 und 53 nur ein elektrostatisches Feld benötigt wird. Dieses elektrostatische Feld wird durch die Ablagerung weiterer, je nach Ort auch sehr unterschiedlicher Syntheseschichten durch die fortschreitende kombinatorische Synthese verglichen mit dem Einfluss der Ablagerungen auf einen Stromfluss nur wenig gestört (Dimensionen von wenigen nm werden abgelagert) und 5 die benötigten Monomere 10A, 49, 50, 55, 56 selbst müssen keine Ladung tragen. Diese Funktion übernehmen die im Text beschriebenen Charge Transfer Agents, sodass die bewährte Standardchemie zur Oligomersynthese eingesetzt werden kann.

Die Anordnung 65 der Figur 3A weist eine Vielzahl von Behältern 66 bis 73 auf. Die Anordnung 65 umfasst insgesamt 48 lichtdicht verschließbare Behälter 66 bis 73 (hier nur exemplarisch beziffert). Die 10 Behälter 66 bis 73 sind teilweise mittels lichtundurchlässiger Blenden 74, 79 und 83 lichtdicht verschlossen.

Die Behälter 66, 68 und 70 weisen hierbei einen Rührstab 84, 85 und 86 auf.

In einem alternativen Ausführungsbeispiel können die Behälter 66, 68 und 70 auch einen Gaseinlass (hier nicht dargestellt) und einen Gasauslass (hier nicht dargestellt) aufweisen, mittels der die Partikel 15 92, 93 und 94 aufgewirbelt werden können.

Die Behälter 67, 69, 71 und 72 umfassen jeweils eine Wärmequelle 87, 88, 89 und 90. Eine Lichtquelle 91 ist zusätzlich noch in dem Behälter 72 angeordnet. Der Behälter 73 ist ein Waschbehälter und weist eine Zufuhr 99 sowie eine Abfuhr 100 für Flüssigkeiten und/oder gasförmige Substanzen 104, 105 und 106 auf.

20 In den Behältern 66, 68 und 70 sind jeweils eine erste, eine zweite und eine dritte Art von Monomerpartikeln 92, 93 und 94 angeordnet.

Die Behälter 66 bis 73 werden teilweise von einem verfahrbaren Deckel 95 überdeckt. In dem Deckel 95 ist eine Vertiefung angeordnet, in der ein Chip 96 angeordnet ist. Der Deckel 95 überlappt mit seinen Seitenbereichen 97A und 97B benachbarte Behälter 67 und 69. Der Deckel 95 ist mittels eines Motors 25 98 verlagerbar.

Die Monomerpartikel 92, 93 und 94 werden in ihren jeweiligen Behältern 66, 68 und 70 mittels eines Rührstabes 84, 85 und 86 umgewälzt, aufgewirbelt und triboelektrisch aufgeladen. An den Böden 75, 76, 77, 78, 80, 81 und 82 der Behälter 66 bis 72, an den Rührstäben 84, 85 und 86 sowie an den Seitenbereichen 97A und 97B des Deckels 95 können kontrollierbare Spannungen 103 (s. Figur 3B) angelegt 30 werden. Mit Hilfe dieser Spannungen 103 werden die Monomerpartikel 92, 93 und 94 von den Böden 75, 76, 77, 78, 80, 81 und 82 der verschließbaren Behälter 66 bis 72 für die Monomerpartikel 92, 93 und 94 kontrollierbar abgestoßen oder ggf. angezogen und die nicht an den Chip 96 fixierten Monomerpartikel 92, 93 und 94 durch gegensätzliche elektrische Spannungen kontrollierbar an den Böden 76, 78, 81 der im Wesentlichen leeren Behälter 67, 69 und 71 sowie an die benachbarten Bereiche 97A und 97B

des Deckels 95 angelagert. Die benachbarten Bereiche 97A, 97B und die Böden 75 bis 78, 80, 81 und 82 können entfernt und gesäubert werden. Durch die verschließbaren Blenden 74, 79 und 83 kann der größte Teil der Monomerpartikel 92, 93 und 94 kontrolliert von dem verfahrbaren Deckel 95 abgetrennt werden.

- 5 Noch mindestens einem weiteren Behälter können programmgesteuert unterschiedliche Flüssigkeiten und/oder gasförmige Substanzen zu- bzw. abgeführt werden, so dass nach erfolgtem Synthesezyklus der verfahrbare Deckel 95 mit dem eingelegten Chip 96 getrocknet werden kann. Nach dem Ablauf eines Synthesezyklusses wird der verfahrbare Deckel 95 wieder in eine Ausgangsposition gegenüber des ersten Behälters 66 gefahren.
- 10 Die Anordnung der Behälter 66 bis 73 können auch kreisförmig angelegt werden (nicht dargestellt), so dass mehrere verfahrbare Deckel 95 gleichzeitig mehrere Behälter 66 bis 73 überdecken. Vorteilhaft ist ggf. auch die kontinuierliche Zufuhr von Inertgas, um die ggf. reaktiven Bestandteile der Monomerpartikel 92, 93 und 94 vor unerwünschten Reaktionen zu schützen.

15 In der Anordnung 65 sind diejenigen Bauteile, die schematisch mit einem abgeknickten Pfeil 101 (hier nur exemplarische Bezifferung) versehen sind, in irgendeiner Form ansteuerbar bzw. elektrisch aufladbar.

Die Ansteuerung 101 wird durch einen Computer 102 (vgl. Figur 3B) mittels entsprechender Links, beispielsweise mittels kontrollierbarer Spannungen 103 (hier nur exemplarisch dargestellt), durchgeführt. Insbesondere steuert der Computer 102 die elektrische Aufladung des Chips 96 an definierten Orten, die Position des verfahrbaren Deckels 95 mittels des Motors 98, die Blenden 74, 79 und 83, die Wärmequellen 87, 88, 89 und 90, die Lichtquelle 91, die Drehungen sowie ggf. die elektrostatische Aufladung der Rührstäbe 84, 85 und 86, die elektrostatische Aufladung der Seitenbereiche 97A und 97B des Deckels 95 sowie der Böden 75, 76, 77, 78, 80, 81 und 82 der Behälter 66 bis 72, außerdem die Zufuhr 99 und die Abfuhr 100 der Flüssigkeiten 104 und 105 sowie die Zufuhr 99 und die Abfuhr 100 der gasförmigen Substanzen 106.

20 25 Die in Figur 3C dargestellten Behälter 107, 108 und 109 beinhalten die Flüssigkeiten 104 und 105 sowie die ggf. gasförmige oder flüssige Substanz 106 und stehen jeweils mittels einer Zufuhr 99 insbesondere mit dem Waschbehälter 73 in Wirkverbindung.

Die in Figur 4 gezeigte Anordnung 110 umfasst eine Fixiereinrichtung 111 mit einer Lichtmaske 112. Die Lichtmaske 112 umfasst mehrere Lichtquellen 113, 114, 115 und 116, die jeweils mittels einer Steuerung 117, 118, 119 und 120 aktiviert bzw. deaktiviert werden können.

Über der Lichtmaske 112 ist in der Fixiereinrichtung 111 ein Träger 121 angeordnet, an welchem durch Aufbringen eines Ladungsmusters Monomerpartikel 1 bis 12, 52, 53 (siehe Figur 1 und 2) sowie 92, 93, 94 (siehe Figur 4) ortsgenau fixiert werden sollen.

Neben der in diesem Ausführungsbeispiel gezeigten Lichtmaske 112 können verständlicher Weise auch andere Beleuchtungsquellen vorgesehen werden, wie etwa ein mit Piezo-Aktoren bestückter Chip, der Laser eines CD-Players oder ein Array von Mikrolasern sowie Array von LEDs.

Unterhalb des Trägers 121 ist eine lichtbeschreibbare Schicht 122 eines lichtbeschreibbaren Materials 5 angeordnet. Zwischen der lichtbeschreibbaren Schicht 122 und dem Träger 121 ist eine weitere dünne Schicht 123 angeordnet, die gleichmäßig mit einer negativen elektrischen Ladung aufgeladen ist.

An der lichtbeschreibbaren Schicht 122 ist auf ihrer der Lichtmaske zugewandten Seite eine weitere Schicht 124 eines leitenden Materials angeordnet, die gleichmäßig mit einer elektrisch positiven Ladung aufgeladen ist.

10 Mittels der physikalischen Kopplung der Fixiereinrichtung 111 werden insbesondere der Träger 121 mit den darunter angeordneten Schichten 123, 122 und 124 gegenüber der Lichtmaske 112 definiert gehalten.

Mittels der einzelnen Lichtquellen 113, 114, 115 und 116 werden aufgrund von Lichtstrahlen 125 definierte Bereiche 126 der lichtbeschreibbaren Schicht 122 durchbrochen, so dass elektrisch positive Ladungen von der Schicht 124 zu der elektrisch negativ geladenen Schicht 123 wandern können und dort unmittelbar unter dem Träger 121 entsprechend des definierten Bereiches 126 eine elektrisch positive oder ggf. neutrale Ladung an dem Träger 121 initiieren. Hierdurch entsteht ebenfalls an der Oberfläche 127 des Trägers 121 ein definierter Bereich 128.

Wird dieser Vorgang mit den übrigen Lichtquellen 113 bis 116 ebenfalls durchgeführt, entsteht an der 20 Oberfläche 127 des Trägers 121 ein definierbares Ladungsmuster.

Die in Figur 5A dargestellte Anordnung 129 umfasst vier Magnetwalzen 130, 131, 132, 133, die jeweils Tonerpartikel 143, 144 und 145 mit unterschiedlichen Monomeren aufweisen. Die Magnetwalzen 130 bis 133 sind derart angeordnet, dass sie abwechselnd mit einer lichtbeschreibbaren Walze 134 in einem Bereich 135 wechselwirken können.

25 Die lichtbeschreibbare Walze hat eine Oberfläche 136, welche mit Hilfe einer Corona gleichmäßig mit einer elektrisch negativen Ladung aufgeladen wird. Demgegenüber kann das Innere 137 der lichtbeschreibbaren Walze 134 positiv aufgeladen werden.

Mittels eines Lasers 138 werden Lichtstrahlen 139 auf die Oberfläche 136 der lichtbeschreibbaren Walze 134 derart gelenkt, dass die Oberfläche 136 dadurch entsprechend den Lichtstrahlen 139 moduliert wird. An diesen modulierten Stellen 136A und 136B (hier nur exemplarisch beziffert) ist die ursprünglich elektrisch negative Ladung der Oberfläche 136 aufgehoben, so dass an diesen Stellen 136A und 136B die elektrisch positive Ladung aus dem Innenbereich 137 der Walze 134 wirken kann.

Des Weiteren tritt die lichtbeschreibbare Walze 134 mit einer Transferwalze 140 in Wechselwirkung. Die Transferwalze 140 hat darüber hinaus ebenfalls noch einen Kontakt zu einem Träger 141, der wiederum mit einer Heißwalze 142 in Kontakt steht. Mittels der Heißwalze 142 werden die Tonerpartikel 143, 144, 145 für die kombinatorische Synthese aktiviert und auf den Träger 141 eingeschmolzen.

- 5 Von der jeweiligen mit der lichtbeschreibbaren Walze 134 in Kontakt stehenden Magnetwalze 130, 131, 132 oder 133 springen aufgrund der gegenüber der Walzenoberfläche 136 gegensätzlich aufgeladenen Magnetwalzen 130 bis 133 Tonerpartikel 143, 144, 145 auf die lichtbeschreibbare Walze 134 bzw. induzieren dort eine Gegenladung. Von dort gelangen die Tonerpartikel 143, 144, 145 auf die Transferwalze 140.
- 10 Dieser Vorgang wird nacheinander für die Tonerpartikel 143, 144, 145 mit ihren unterschiedlichen Monomeren beliebig oft wiederholt, indem nacheinander die verschiedenen Magnetwalzen 130 bis 133 in die Nähe der lichtbeschreibbaren Walze 134 gefahren werden.

Die exakte ortsgenaue Positionierung der verschiedenen Tonerpartikel 143, 144, 145 auf dem Träger 141 bzw. auf der Transferwalze 140 erfolgt mittels eines opto-elektronischen Abtastsystems (hier nicht dargestellt) oder mittels einer exakten mechanischen Kopplung der Trägerwalze 140 und der lichtbeschreibbaren Walze 134.

Die in Figur 5B abgebildeten Tonerpartikel 144 wurden noch nicht mittels der Heißwalze 142 eingeschmolzen.

Die in Figur 5C abgebildeten Tonerpartikel 145 hingegen wurden bereits mittels der Heißwalze 142 eingeschmolzen.

In Figur 5D ist eine Polymer-Synthesemaschine 146 abgebildet, die eine Rotiereinrichtung 147 umfasst, an welcher eine Vielzahl an Magnetwalzen 148 (hier nur exemplarisch dargestellt) angeordnet ist. Die unterschiedlichen Magnetwalzen 148 enthalten jeweils unterschiedliche Monomertoner (hier nicht beziffert), wobei die unterschiedlichen Monomertoner mittels der Magnetwalzen 148 in einem Bereich 149 jeweils nacheinander mit einer lichtbeschreibbaren Walze 150 wechselwirken.

Über die lichtbeschreibbare Walze 150 werden die Monomertonerpartikel 151 (hier nur exemplarisch beziffert) auf einen Träger 152 aufgebracht. Die auf den Träger 152 aufgebrachten Monomertonerpartikel 153 werden mittels einer Heißwalze 154 derart behandelt, dass die in dem Monomertoner befindlichen Monomere aktiviert werden. Es versteht sich, dass anstelle der Heißwalze 154 auch jede andere geeignete Wärmequelle eingesetzt werden kann.

Das in Figur 5E dargestellte Monomertonerpartikel 155 hat die Heißwalze 154 noch nicht passiert und umfasst eine Vielzahl an Monomeren 156. Das Monomerpartikel 155 steht mit einer Trägeroberfläche 158 in Kontakt, an die ein Monomer 157 aus einem vorherigen Kopplungszyklus bereits gekoppelt ist.

Das in Figur 5F abgebildete Monomertonerpartikel 155 hat die Heißwalze 154 passiert und weist eine innige Verbindung mit der Trägeroberfläche 158 auf.

Der in Figur 6 gezeigte Chip 160 umfasst einen eine Schutzschicht 161 aufweisenden Isolator 162, der eine Vielzahl an Halbleiterstrukturen 163, 164 und 165 aufweist. Mittels der Halbleiterstrukturen 163, 5 164 und 165 werden Bereiche 166, 167 und 168 des Chips 160 ortgenau mit einer elektrisch negativen Ladung 169, 170 und mit einer elektrisch positiven Ladung 171 bzw. ggf. einer neutralen Ladung versehen.

Die Halbleiterstrukturen 163, 164 und 165 werden durch entsprechende Zuleitungen 163A, 164A und 165A angesteuert.

10 Des Weiteren steht der Chip 160 mit einem Umgebungsmedium 172 in Kontakt, in welchem einige Monomerpartikel 173, 174, 175 und 176 als Aerosol angeordnet sind. Die Schutzschicht 161 schirmt die Halbleiterstrukturen 163, 164 und 165, welche die Funktion von Oberflächenelektroden übernehmen, gegenüber dem Umgebungsmedium 172 ab. Die Schutzschicht 161 ist in diesem Ausführungsbeispiel als ein Isolator 162 ausgebildet.

15 Die Monomerpartikel 173 bis 176 umfassen jeweils eine Vielzahl von Monomeren 177 für eine kombinatorische Synthese. In diesem Ausführungsbeispiel sind dies gleichzeitig die sogenannten Charge Transfer Agents 178, welche elektrisch negativ aufladbar sind. Zusätzlich enthalten die Monomerpartikel 173 bis 176 hierbei mehrere Arten an Aktivatoren 179, die eine Photobase 51 (s. Figur 2) umfassen können.

20 Aufgrund ihrer elektrisch negativen Ladung werden die Partikel 173 bis 176 von dem positiv geladenen definierten Bereich 167 angezogen bzw. induzieren an ungeladenen definierten Bereichen (hier nicht dargestellt) eine Gegenladung, während sie von gleichgeladenen Bereichen 169, 170 elektrostatisch abgestoßen werden.

25 Das dem definierten Bereich 167 nächstliegende Monomerpartikel 175 ist an den definierten Bereich 167 angelagert. Die übrigen Partikel 173, 174 und 176 haben aufgrund ihrer elektrisch negativen Ladung keine Möglichkeit sich an den Chip 160 anzulagern, vielmehr werden sie von den negativ geladenen Bereichen 166 und 168 des Chips 160 abgestoßen.

30 Da die Partikel 173 bis 176 vorteilhafter Weise als Aerosol aufgebracht werden, fließt aufgrund der Isolatoreigenschaft des Aerosols und der Schutzschicht 161 nahezu kein Strom, wodurch allgemein ein möglichst hoher Miniaturisierungsgrad eines Arrays erleichtert wird.

Dadurch, dass die Monomere 177 selbst keine Ladung tragen müssen, da diese Funktionen die Charge Transfer Agents 178 übernehmen können, kann vorteilhafter Weise die bewährte Standartchemie zur Oligomersynthese eingesetzt werden.

Vorteilhafter Weise findet bei einer derartigen Anordnung zum Anbringen von Monomeren 177 an einem Chip 160 keinerlei Elektrolyse statt. Beispielsweise gelangen durch eine Elektrolyse entstehende Ionen, Säuren oder Laugen mittels Diffusion nicht an sehr nah benachbarte Bereiche 166, 167 und 168.

Die Anordnung 180 nach Figur 7 zeigt einen weiteren Chip 181, an dessen Oberfläche Elektroden 182, 5 183, 184 und 185 angeordnet sind. In definierten Bereichen 182A, 183A, 184A und 185A ist jeweils eine positive Ladung 186, 187 und 188 sowie eine negative Ladung 189 angelegt. Die Oberflächenelektroden 182 bis 185 stehen mit einem Elektrolyt 190 in Kontakt, in welchem sich eine Reihe von positiv geladenen Monomeren 191 bis 197 befindet. Aufgrund ihrer positiven Ladung werden die Monomere 10 191 bis 197 von dem negativ geladenen Bereich 183A angezogen. Insbesondere koppeln sich die positiv geladenen Monomere 193 und 194 an den negativ geladenen Bereich 183A. Die übrigen positiv geladenen Partikel 181, 192, 195, 196, 197 werden dagegen von den positiv geladenen Bereichen 182A, 184A und 185A abgestoßen.

Durch wenigstens teilweises Umpolen der übrigen Oberflächenelektroden 182, 184 und 185 bzw. durch Austauschen der übrig gebliebenen Monomere 191, 192, 195, 196 und 197 gegen Monomere (hier nicht 15 dargestellt) einer zweiten Art können unterschiedliche Arten von Monomeren an den Chip 181 ortsgenau gekoppelt werden.

Die vorstehend beschriebene Anordnung 180 nach Figur 7 zeigt die in dem US-Patent US 5,929,208 beschriebene Methode zur kombinatorischen Synthese auf dem Chip 181. Im Unterschied zu der in Figur 6 gezeigten Methode sind es hier nicht Partikel 173, 174, 175 und 176, sondern einzelne Monomere 191 bis 197 innerhalb eines Elektrolyten 190, die an definierten Orten 186 bis 189 entweder angezogen 20 189 oder abgestoßen 186, 187, 188 werden.

Verglichen mit dem in Figur 6 gezeigten Verfahren sind die Nachteile dieser Methode:

- es kann immer nur eine Art von Monomer 191 bis 197 pro Arbeitsgang an den Chip 181 oder an einem Träger gekoppelt werden, mit den schon zuvor erläuterten konzeptionellen Nachteilen,
- zusätzlich dazu muss dieses Verfahren die durch Elektrolyse hervorgerufenen Nebeneffekte begrenzen, was insbesondere dann schwierig ist, wenn sehr kleine Strukturen 182 bis 185, beispielsweise in Form von Oberflächenelektroden, die exakte Dosierung des Stroms erschweren, bzw. wenn die durch Elektrolyse entstandenen Ionen, Säuren oder Laugen durch Diffusion an sehr nah benachbarte andere Orte gelangen,
- es werden vergleichsweise hohe und kontinuierliche Stromstärken benötigt, die der Diffusion entgegenwirken müssen, um die Monomere 191 bis 197 an definierten Orten 189 zu konzentrieren bzw. von definierten Orten 186, 187, 188 abzustoßen, wodurch die Miniaturisierung der Syntheseorte behindert wird,

- die Oberflächenelektroden 182 bis 185 bzw. die durch sie gebildeten definierten Bereiche 182A bis 185A müssen in direktem und möglichst gleichbleibendem Kontakt mit dem Elektrolyten 190 stehen, was allein schon bei der Ablagerung weiterer, je nach Ort auch sehr unterschiedlicher Syntheseschichten durch die fortschreitende kombinatorische Synthese sehr schwer zu gewährleisten ist,
5
- diese Vorbedingungen erschwert die Optimierung der Funktion der Oberflächenelektroden 182 bis 185, die Monomere 191 bis 197 selektiv und reproduzierbar anziehen sollen, ohne dass der Stromfluss durch die fortschreitende Synthese behindert wird und der Funktion des Chips 181 oder an einen Träger, der funktionale Gruppen aufweisen soll, die aber den Kontakt zum umgebenden Medium 190 nicht behindern dürfen sowie der genau begrenzten chemischen Reaktionen, wofür die Reaktanten reproduzierbar in möglichst gleicher Konzentration und in möglichst reproduzierbarem Aktivierungszustand zur Verfügung gestellt werden müssen.
10

Die benötigten Monomere 191 bis 197 müssen Ladungen tragen. Dies ist bei den bekannten Standardverfahren auf Grund der verwendeten Schutzgruppen in der Regel nicht der Fall oder aber die ionisierbare Gruppe (z. B. frei Carboxylgruppen bei der Peptidsynthese) nimmt selbst an der chemischen Reaktion teil und muss deshalb aktiviert werden.
15

Der in Figur 8 in einer Draufsicht und in Figur 9 in einer Seitenansicht abgebildete Computerchip 198 weist eine Vielzahl an miniaturisierten Halbleiterstrukturen 199 (hier nur exemplarisch beziffert) auf, die den Aufbau, die Speicherung und das – meist sequentielle – Abrufen gespeicherter definierbarer
20 Ladungsmuster 203 bis 206 ermöglichen. Jede individuell ansteuerbare Halbleiterstruktur 199 und hierdurch gebildete individuell ansteuerbare Orte sind von anderen Orten bzw. von dem Grundkörper 201 isoliert.

In der Regel werden diese Halbleiterstrukturen 199 durch unterschiedlich dotierte Siliziumschichten (hier nicht abgebildet) aufgebaut.
25 Für die vorliegende Erfindung sind die entsprechend Halbleiterstrukturen 199 so aufgebaut, dass schaltbare Elemente 200 vorliegen, deren zur Oberfläche des Chips orientierte Schaltflächen bzw. Oberflächenbereiche 202 sowohl auf positives oder ggf. neutrales Potential 203, 204 als auch auf negatives Potential 205, 206 geschaltet werden können. Die Halbleiterstrukturen 199 werden mittels Schaltleitungen 200 (hier nur exemplarisch beziffert) angesteuert. Um die Halbleiterstrukturen 199 an ihren Oberflächenbereichen 202 zu schützen, weist der Computerchip 198 in diesen Bereichen 202 eine Schutzschicht 207 auf. Die Schicht 207 kann ein elektrischer Isolator sein, da für eine Bewegung von Partikeln 173 bis 30 176 (siehe Figur 6) lediglich ein elektrostatisches Feld benötigt wird und kein direkter Kontakt der Oberflächenbereiche 202 mit einem Umgebungsmedium 208 notwendig ist.

Mittels des Computerchips 198 können eine Vielzahl von definierbaren Ladungsmustern 203 bis 206
35 aufgebaut, gespeichert und gegebenenfalls sequentiell abgerufen werden. Hierbei entsteht eine Vielzahl

an individuell ansteuerbaren Orten, die mindestens zwei unterscheidbare Ladungszustände 203, 204 oder 205, 206 annehmen können, wobei die Orte zueinander isoliert sind.

Das in Figur 10 gezeigte Monomerpartikel 209, weist ein Matrixmaterial 210 aus einem „festen Lösungsmittel“ auf. Insbesondere für die Peptidsynthese kann als „festes Lösungsmittel“ z. B. Diphenylformamid (DPF) mit einem Schmelzpunkt bei etwa 71 °C eingesetzt werden. Alternative „feste Lösungsmittel“ sind z. B. Diphenylsulfoxid (DPS), Phosphorsäuretriphenoylester (PTP), 1,3,5-sym-Trioxan (ST) und Diphenylcarbonat (DPC). Bei Raumtemperatur bzw. in einem Temperaturintervall von 0 °C bis 40 °C liegt das Monomerpartikel 209 in einem festen Aggregatzustand vor. Ein weiterer Bestandteil des Monomerpartikels 209 sind Monomere 211 für eine kombinatorische Synthese (z. B. fmoc-Alanin), wobei auch definierte Mischungen von Monomeren möglich sind, bzw. allgemein für eine kombinatorische Synthese geeignete Substanzen in dem Monomerpartikel 209 eingeschlossen sein können.

- Weitere Bestandteile des Monomerpartikels 209 sind sogenannte Charge Transfer Agents 212, die eine Aufladbarkeit des Monomerpartikels 209 mit elektrischen Ladungen gewährleisten, sodass das Monomerpartikel 209 in einem elektrischen oder magnetischen Feld (hier nicht dargestellt) bewegt, oder an entgegengesetzt aufgeladenen Orten (hier nicht dargestellt) festgehalten werden kann. Die Charge Transfer Agents 212 können, müssen aber nicht identisch sein mit den Monomeren 211 für eine kombinatorische Synthese. Ein Beispiel für ein Charge Transfer Agent 212 ist fmoc-Alanin, dessen freier Carboxyterminus die Aufladbarkeit des Monomerpartikels 209 ermöglicht. Gleichzeitig kann fmoc-Alanin als Monomer 211 für eine kombinatorische Synthese verwendet werden.
- Die Monomere 211 für die kombinatorische Synthese können für die kombinatorische Synthese aktiviert werden, indem sie erstens entweder bereits im voraktivierten Zustand (z. B. als Aminosäuren-Anhydride) in den Partikeln oder zweitens indem sie vorzugsweise zusammen mit Aktivatoren 213 in den Monomerpartikeln 209 vorliegen. Diese können aber ggf. auch unabhängig von den Partikeln 209 zugeführt werden.
- Im ersten Fall geschieht die Aktivierung der Monomere 211 für die kombinatorische Synthese einfach durch beweglich machen der Monomere 211, z. B. mit Hitze oder Zugabe einer gasförmigen Chemikalie. Hierdurch können z. B. die genannten Aminosäuren-Anhydride zu einer Trägeroberfläche diffundieren, wo sie mit freien Aminogruppen abreagieren.
- Im zweiten Fall müssen die Monomere 211 zusätzlich noch durch Aktivatoren 213 aktiviert bzw. voraktiviert werden. Diese Aktivatoren 213 können aus einer oder mehreren Substanzen bestehen, die vorzugsweise unabhängig von der Fixierung der Partikel 209 an definierte Orte aktiviert werden können.

Ein Beispiel hierfür ist PyAOP, das zusammen mit einer Photobase (z. B. 1-Phenacyl-(1-azonia-4-azabicyclo(2,2,2)octane) N,N-Dimethyldithiocarbamate) freie Carboxylgruppen zur Kopplung an Aminogruppen aktiviert. Das Aktivieren erfolgt beispielsweise durch Licht bei gleichzeitiger oder leicht zeitversetzter Zufuhr von Hitze oder einer Chemikalie. Durch das Einwirken von Licht entsteht in dem

Beispiel aus der Photobase eine Base, die zusammen mit PyAPOP den Carboxyterminus der fmoc-Aminosäure 211 aktiviert. Sind diese Bestandteile genügend beweglich gemacht, so können sie wie beschrieben, zu einer Trägeroberfläche diffundieren und dort mit freien Aminogruppen abreagieren.

Unabhängig von der Aktivierung einer ggf. erst später gewünschten chemischen Reaktion kann in diesem Beispiel also das Anschmelzen der Monomerpartikel 209 an definierte Orte 28 bis 39 (siehe Figur 1) des Trägers 14 (siehe Figur 1) oder einer Aufnahme durch Zufuhr von Hitze oder Zugabe einer Chemikalie im Dunkeln erfolgen, während die gewünschte chemische Reaktion der darin eingeschlossenen Monomere 211 mit definierten Orten 28 bis 39 (siehe Figur 1) des Trägers 14 (siehe Figur 1) oder einer Aufnahme erst nach der Einstrahlung von Licht einen nennenswerten Reaktionsumsatz aufweist. Da in dem genannten Beispiel das Aktivieren der Monomere 211 im Wesentlichen innerhalb des durch das Partikel 209 vorgegebenen Kompartiments stattfinden, kann durch diese Vorgehensweise außerdem die Gefahr unerwünschter Nebenreaktionen der Aktivatoren mit einer Trägeroberfläche verringert oder ganz vermieden werden.

Das in Figur 11 dargestellte LED-Array 214 ist mittels einer Fixiereinrichtung 215 mit einem Träger 216 und einer Photodetektoreinheit 217 mit zwei Photodetektoren 218 und 219 verbunden. Das LED-Array 214 hat einzeln ansteuerbare LEDs 220, 221, 222 und 223, die wiederholt und punktgenau ausgewählte Bereiche 224 des über dem LED-Array 214 fixierten Trägers 216 mittels eines Lichtstrahls 225 bestrahlt werden können.

Hierdurch können beispielsweise Moleküle einer Molekülbibliothek mit lithographischen Methoden auf ausgewählte Bereiche 224 aufgebracht und/oder gegebenenfalls mit zusätzlichen Photodetektoren 218, 219 nachgewiesen werden. Mittels der Fixierung 215 des Trägers 216 über dem Array 214 ist eine sehr einfache wiederholbare Zuordnung der Bereiche 224 auf den Träger 216 zu definierbaren Steuersignalen 226, 227, 228 und 229 möglich.

Das in Figur 12 abgebildete Oligomer-Array 230 weist eine Vielzahl an ortsgenau definierten Bereichen 231 auf (hier nur exemplarisch dargestellt). Die ortsgenau definierten Bereiche 231 umfassen jeweils eine Vielzahl identischer Oligomere 232 (hier nur exemplarisch beziffert).

Das in Figur 13 exemplarisch dargestellte Array mit einem Träger 233 hat eine funktionalisierte Oberfläche 234 mit verschiedenen bekannten Kopplungsbereichen, an denen jeweils eine bestimmte Art von Molekülen, insbesondere Oligomeren 235 bis 239 gekoppelt ist.

Wird eine zu untersuchende Probe, die ein Molekül 240 enthält, mit dem Array in Kontakt gebracht, so können damit in einem einzigen Experiment parallelisierte Einzeluntersuchungen durchgeführt werden. Der Grund liegt in der molekularen Erkennung zu einander komplementärer Strukturen. In Lösung sucht sich ein zu analysierendes Molekül den passenden Bindungspartner selbst, egal ob 10, 1000 oder 1 Million unterschiedliche Moleküle als Kandidaten bereitstehen. Dies ist der Anreiz für die Entwicklung möglichst hochkomplexer Arrays.

Anhand der Figuren 14 und 15 können die gebräuchlichen lithographischen Verfahren (Figur 15) zur kombinatorischen Synthese von Oligomer Arrays mit entsprechenden Drucktechniken (Figur 14) verglichen werden. Dabei wird ersichtlich, dass bei allen Druckverfahren eine ganze Schicht von unterschiedlichen Monomeren 243, 244, 245 an einen Träger 241 aufgebracht werden kann, die dann alle zusammen einen Kopplungszyklus durchlaufen, bevor wiederum die nächste Schicht von Monomeren 246 aufgedruckt wird.

Dagegen muss bei den in Figur 15 dargestellten lithographischen Syntheseverfahren jede Art von Monomeren 255 nacheinander einzeln aufgebracht, gekoppelt und überschüssige Monomere 255 weggewaschen werden.

10 Dies bedeutet, dass für die Synthese desselben Arrays von Oligomeren, die lithographischen Synthesemethoden $N \times$ mehr Kopplungszyklen durchlaufen müssen als bei den Druckverfahren nötig ist. Die Zahl N steht dabei für die Anzahl unterschiedlicher Monomere. Das heißt, dass für die Synthese eines Arrays von Oligopeptiden müssen mit lithographischen Synthesen $20 \times$ mehr Kopplungszyklen durchlaufen werden verglichen mit den Druckverfahren.

15 Wie in den Figuren 14A bis 14D dargestellt ist, sind in definierten Bereichen 242 unterschiedliche Monomere 243, 244 und 245 an den Träger 241 gekoppelt. Es werden weitere, jeweils unterschiedliche Monomeren 246 jeweils ortsgenau in den Bereich der gekoppelten Monomere 243, 244 und 245 gebracht, wobei sich ein Teil der Monomere 246 an die Monomere 243, 244, 245 anlagert (Figur 14B). Nicht an die schon gekoppelten Monomere 243, 244 und 245 angekoppelte Monomere 246 werden aus
20 dem Bereich 247 entfernt, so dass schon an den Träger 241 gekoppelte Monomere 243, 244 und 245 sowie an diese Monomere 243, 244 und 245 gekoppelte Monomere 248, 249 und 250 zurückbleiben. Die Monomere 248, 249 und 250 haben jeweils eine Schutzgruppe 251, 252 und 253 gebunden.

In einem weiteren Verfahrensschritt werden diese Schutzgruppen 251, 252, 253 mittels Standardchemie entfernt (Figur 14D). Beispielsweise umfasst die Standardchemie die Base 254.

25 Die Figuren 15A bis 15D beschreiben ein Koppeln jeweils gleicher Monomere einer Art 255 an einen Träger 256, bei welchem die Monomere 255 in einem ersten Schritt an einen Träger 256 gebracht werden und dort an ortsgenau definierte Bereiche koppeln, in denen die Schutzgruppen 260, 261, 262 vorher entfernt wurden (Figur 15B). Nicht gekoppelte Monomere 255 werden entfernt (Figur 15C).

Um erneut Schutzgruppen 261 zu entfernen, werden definierte Orte 263A mit Lichtstrahlen 264 bestrahlt, so dass sich insbesondere die Schutzgruppe 261 von dem Monomer 263 abtrennt.

Die Ausführungsbeispiele der Figuren 16 und 17 zeigen zwei unterschiedlich lithographische Verfahren für die kombinatorische Synthese. Beiden Verfahren ist gemeinsam, dass zu gegebener Zeit immer nur eine Art von Monomer 267, 268, 269, 273, 275, 278, 279 an den jeweiligen Träger 265 bzw. 274 kop-

peln kann, was verglichen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zu einer deutlich erhöhten Zahl an Kopplungszyklen führt.

Der in der Figur 16A und 16B gezeigte Träger 265 hat in definierten Bereichen 266 Monomere 267, 268 und 269 in einer lichtempfindlichen Schutzschicht 270 angekoppelt.

- 5 Insbesondere der Bereich 266 um das Monomer 268 herum wird mit Lichtstrahlen 271 ortsdefiniert bestrahlt, sodass die lichtempfindliche Schutzschicht 270 insbesondere im Bereich 272 entfernt werden kann. Die Trägeroberfläche 265 wird mit Monomeren 273 einer ersten Art in Kontakt gebracht. Durch die fehlende Schutzschicht 270 in dem Bereich 272 ist es möglich, dass sich das Monomer 273 an das Monomer 268 ankoppelt.
- 10 Der in den Figuren 17A und 17B gezeigte Träger 274 und das darauf gekoppelte Monomer 275 wird mittels einer Lichtquelle 276 ortsdefiniert bestrahlt, sodass sich eine Schutzgruppe 277 von dem Monomer 275 abgelöst hat.

Nun wird die Trägeroberfläche 274 mit Monomeren einer Art 278 in Kontakt gebracht, sodass sich ein Monomer 279 an das Monomer 275 ankoppelt.

- 15 Das in der Figur 18 gezeigte Ausführungsbeispiel vergleicht ein Verfahren mit festen Partikeln 280, 281, 282 mit einem in der Figur 19 gezeigten Ausführungsbeispiel eines „Druck“-Verfahrens, bei welchem die Monomere in Lösung vorliegen.

Der Unterschied beider Verfahren liegt in der Verwendung fester Partikel 280, 281, 282. Diese ermöglichen dem Experimentator eine vorteilhafte zusätzliche Kontrolle der Kopplungsbedingungen.

- 20 Möglich wird dies, weil die verwendeten Partikel 280, 281, 282 in ihren Eigenschaften veränderbar sind, ohne dass notwendigerweise darin eingeschlossenen Monomere bzw. darin eingeschlossene Substanzen 283 bis 288 dadurch selbst verändert werden müssen. Beispielsweise können die Partikel 280, 281, 282 elektrostatisch aufgeladen werden, ohne das dafür die Monomere bzw. die Substanzen 283 bis 288 für die kombinatorische Synthese eine Ladung tragen müssen. Oder aber es werden Photobasen 51 (s. Figur 2) in die Partikel 280, 281, 282 eingeschlossen, die erst durch Licht aktiviert werden müssen, bevor es zu einem nennenswerten Reaktionsumsatz kommt. Damit können die Partikel 280, 281, 282 im Dunkeln aufgeschmolzen werden, ohne dass die darin eingeschlossenen Monomere bzw. die darin eingeschlossenen Substanzen 283 bis 288 unmittelbar sofort und gar vollständig in einer chemischen Reaktion abreagieren.
- 25 Damit führt ein kurzzeitiges und vorzugsweise kontrollierbares Anschmelzen der Partikel 280, 281, 282 einer ersten Art zwar nicht zu einem Start der Kopplungsreaktion, aber die angeschmolzenen Partikel 280, 281, 282 einer ersten Art sind ortsgenau fixiert.
- 30

Die in Figur 18A gezeigten Tonerpartikel 280, 281 und 282 enthalten für eine kombinatorische Synthese geeignete Substanzen 283 bis 288. Zusammen mit den Partikeln 280, 281, 282 wird von diesen Substanzen 283 bis 288 jeweils eine Art von Substanzen 283 bis 288 ortsgenau definiert auf einen geeigneten derivatisierten Träger 289 aufgebracht.

- 5 Anschließend werden die Substanzen 283, 286 und 287 für die kombinatorische Synthese aus den Tonerpartikeln 280, 281, 282 frei gesetzt und koppeln ortsgenau definiert an den Träger 289 an (Figur 18B).

Die in den Figuren 19A und 19B gezeigten Monomere 290 bis 295 sind in einer Flüssigkeit 296 angeordnet. Die Flüssigkeit 296 steht mit einer geeigneten derivatisierten Oberfläche 297 eines Trägers 298 10 in Kontakt, sodass auch die Monomere 290 bis 295 die Möglichkeit haben, bis an die derivatisierte Oberfläche 297 zu gelangen.

Anschließend koppeln die Monomere 290, 293 und 295 in ortsgenau definierten Bereichen 299, 300 bzw. 301 an den Träger 298 an.

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen (283 bis 289) an eine Aufnahme, bei welchem Transportmittel mit unterschiedlichen Substanzen (283 bis 289) zu verschiedenen Zeiten ortsgenau an die Aufnahme positioniert, dort verändert und anschließend wenigstens zwei unterschiedliche Substanzen (283 bis 289) mittels einer einzigen kombinatorischen Synthese an die Aufnahme gekoppelt werden.
5
2. Verfahren nach Anspruch 1, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Transportmittel in einem gasförmigen Medium oder in einem Vakuum an die Aufnahme gelangen.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Transportmittel nach dem ortsgenauen Positionieren verändert werden.
10
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Transportmittel nach dem ortsgenauen Positionieren an die Aufnahme angeschmolzen werden.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Transportmittel als Aerosol (13) oder als Emulsion auf die Aufnahme aufgebracht werden.
15
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Positionieren der Transportmittel an die Aufnahme zeitlich getrennt von dem Anschmelzen der Transportmittel an die Aufnahme vorgenommen wird.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Koppeln der Substanzen (283 bis 289) an die Aufnahme zeitlich getrennt vom Positionieren der Transportmittel vorgenommen wird.
20
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Koppeln der Substanzen (283 bis 289) an die Aufnahme zeitlich getrennt vom Anschmelzen der Transportmittel vorgenommen wird.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Koppeln der Substanzen (283 bis 289) an die Aufnahme durch elektromagnetische Wellen (62) initiiert wird, insbesondere durch eine Photobase (51) oder eine Photosäure.
25
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, *dadurch gekennzeichnet, dass* Bereiche (166, 167, 168; 182A, 183A, 184A, 185A; 202; 299, 300, 302) der Aufnahme zum Anbringen der Transportmittel sensibilisiert werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, *dadurch gekennzeichnet, dass* Bereiche (166, 167, 168; 182A, 183A, 184A, 185A; 202; 299, 300, 302) der Aufnahme zu unterschiedlichen Zeiten sensibilisiert werden.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, *dadurch gekennzeichnet, dass* zum Sensibili-sieren von Bereichen (166, 167, 168; 182A, 183A, 184A, 185A; 202; 299, 300, 302) der Aufnahme elektrische Ladungen (40 bis 48; 169, 170, 171; 186, 187, 188, 189) an die Aufnahme angelegt werden.
5
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, *dadurch gekennzeichnet, dass* Bereiche (166, 167, 168; 182A, 183A, 184A, 185A; 202; 299, 300, 302) der Aufnahme mittels eines ortsgenauen Ansteuerns von Halbleitern, insbesondere mittels eines ortsgenauen Ansteuern von definierten Bereichen (166, 167, 168) eines Computerchips (96; 160; 181; 198), sensibilisiert wer-den.
10
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, *dadurch gekennzeichnet, dass* Bereiche (166, 167, 168; 182A, 183A, 184A, 185A; 202; 299, 300, 302) der Aufnahme mit einer elektrischen Ladung (40 bis 48; 169, 170, 171; 186, 187, 188, 189) beaufschlagt werden, welche gegenüber einer elektrischen Ladung (40 bis 48; 169, 170, 171; 186, 187, 188, 189) schon sensibilisierter Bereiche der Aufnahme verschieden ist.
15
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, *dadurch gekennzeichnet, dass* Bereiche (166, 167, 168; 182A, 183A, 184A, 185A; 202; 299, 300, 302) der Aufnahme mittels wenigstens ei-nes Ladungsmusters (203 bis 206) sensibilisiert werden, welches an einer der Aufnahme kör-perlich nicht zugeordneten Einrichtung angelegt wird.
20
16. Verfahren nach Anspruch 15, *dadurch gekennzeichnet, dass* das wenigstens ein Ladungsmus-ter (203 bis 206) an einer dem substanzaufweisenden Bereich abgewandten Seite der Aufnahme moduliert wird.
25
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, *dadurch gekennzeichnet, dass* Bereiche (166, 167, 168; 182A, 183A, 184A, 185A; 202; 299, 300, 302) der Aufnahme mittels eines Einwir-kens elektromagnetischer Wellen (62) sensibilisiert werden.
30
18. Verfahren nach Ansprache 17, *dadurch gekennzeichnet, dass* die elektromagnetischen Wellen (62) mittels eines Lasers (138), vorzugsweise mittels eines Lasers (138) eines CD-Players, und/oder mittels einer Lichtmaske (122) und/oder mittels eines Mikrolasers und/oder mittels eines LED-Arrays (214)eingestrahlt werden.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 18, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Transport-mittel in einem Vakuum oder in einem Schutzgas an die Aufnahme positioniert werden.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, *dadurch gekennzeichnet, dass* gleiche und/oder ungleiche Substanzen (283 bis 288) vorzugsweise zeitversetzt an die Aufnahme geschichtet werden.
21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, *dadurch gekennzeichnet, dass* nicht an die Aufnahme positionierte Transportmittel aus der Umgebung der Aufnahme entfernt werden.
5
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, *dadurch gekennzeichnet, dass* nicht an die Aufnahme positionierte Transportmittel an einen der Aufnahme nicht zugehörigen Ort positioniert werden.
23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 22, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Transportmittel mittels eines Rührstabes (84, 85, 86) oder eines Gasstroms umgewälzt und/oder aufgewirbelt werden.
10
24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 23, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Transportmittel triboelektrisch aufgeladen werden.
25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 24, *dadurch gekennzeichnet, dass* wenigstens ein Teil der mittels der Transportmittel an der Aufnahme positionierten Substanzen (283 bis 288) für eine kombinatorische Synthese aktiviert wird.
15
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 25, *dadurch gekennzeichnet, dass* wenigstens ein Teil der Substanzen (283 bis 288) gegenüber den Transportmitteln beweglich gemacht wird.
27. Verfahren nach Anspruch 26, *dadurch gekennzeichnet, dass* die beweglich gemachten Substanzen (283 bis 288) zumindest teilweise in die Nähe einer Aufnahmoberfläche gelangen.
20
28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 27, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Substanzen (283 bis 288) an Moleküle der Aufnahme koppeln, eine chemische Reaktion mit diesen eingehen und/oder diese katalysieren.
29. Verfahren nach Anspruch 28, *dadurch gekennzeichnet, dass* wenigstens ein Teil der gekoppelten Substanzen (283 bis 288) weitere Substanzen (283 bis 288) ergeben.
25
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 29, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Positionieren und/oder das Anschmelzen der Transportmittel und eine kombinatorische Synthese der darin angeordneten Substanzen (283 bis 288) zeitlich und/oder räumlich voneinander getrennt werden.

31. Anordnung zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen (283 bis 288) an eine Aufnahme, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Aufnahme an ihrer den Transportmitteln zugewandten Seite ein Schutzmittel aufweist.
32. Anordnung nach Anspruch 31, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Schutzmittel eine dünne Trennfolie aufweist.
5
33. Anordnung nach einem der Ansprüche 31 oder 32, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Schutzmittel ein Isolator(57; 162) ist.
34. Anordnung nach einem der Ansprüche 31 bis 33, *dadurch gekennzeichnet, dass* die Aufnahme zum Anbringen der Transportmittel ein Ladungsmuster (203 bis 206) aufweist, welches an einer zur Aufnahme beabstandeten Einrichtung zum Erzeugen eines Ladungsmusters (203 bis 10 206) angeordnet ist.
35. Anordnung nach einem der Ansprüche 31 bis 34, *dadurch gekennzeichnet, dass* in der Nähe der Aufnahme eine Einrichtung angeordnet ist, welche ein Ladungsmuster (203 bis 206) zum Anbringen der Transportmittel umfasst.
15
36. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) zur kombinatorischen Synthese, *gekennzeichnet durch* Gebilde, welche elektrisch oder magnetisch aufgeladen sind.
37. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) nach Anspruch 36, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 20 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) ein Monomer (10A, 49, 50; 55, 56; 156, 157; 177; 191 bis 197; 211; 243, 244, 245, 246, 255; 267, 268, 269, 273; 275, 278, 279; 290 bis 295) und/oder einen Charge Transfer Agent (178; 212) und/oder einen Charge Stabilizing Agent und/oder einen Aktivator (179; 213) aufweist.
25
38. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) nach Anspruch 37 *dadurch gekennzeichnet, dass* das Monomer (10A, 49, 50; 55, 56; 156, 157; 177; 191 bis 197; 211; 243, 244, 245, 246, 255; 267, 268, 269, 273; 275, 278, 279; 290 bis 295) eine elektrische Ladung aufweist.
30
39. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) nach Anspruch 38, *dadurch gekennzeichnet, dass* der Charge Transfer Agent (178; 212) eine elektrische Ladung aufweist.
40. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) nach einem der Ansprüche 37 bis 39, *dadurch gekennzeichnet, dass* der Charge Transfer A-

- gent (178; 212) ein Monomer (10A, 49, 50; 55, 56; 156, 157; 177; 191 bis 197; 211; 243, 244, 245, 246, 255; 267, 268, 269, 273; 275, 278, 279; 290 bis 295) umfasst.
41. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) nach einem der Ansprüche 36 bis 40, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) Bereiche aufweist, welche jeweils eine voneinander verschiedene elektrische Ladung aufweisen.
- 5 42. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) nach einem der Ansprüche 36 bis 41, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) elektrische Pole aufweist.
- 10 43. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) nach einem der Ansprüche 36 oder 37, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) eine elektrische Ladung und elektrisch neutrale Monomere (10A, 49, 50; 55, 56; 156, 157; 177; 191 bis 197; 211; 243, 244, 245, 246, 255; 267, 268, 269, 273; 275, 278, 279; 290 bis 295) oder gegenüber dem Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) entgegengesetzt geladene Monomere (10A, 49, 50; 55, 56; 156, 157; 177; 191 bis 197; 211; 243, 244, 245, 246, 255; 267, 268, 269, 273; 275, 278, 279; 290 bis 295) aufweist.
- 15 44. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) nach einem der Ansprüche 37 bis 43, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) und die Monomere (10A, 49, 50; 55, 56; 156, 157; 177; 191 bis 197; 211; 243, 244, 245, 246, 255; 267, 268, 269, 273; 275, 278, 279; 290 bis 295) eine elektrisch identische Ladung aufweisen.
- 20 45. Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) nach einem der Ansprüche 36 bis 44, *dadurch gekennzeichnet, dass* das Monomerpartikel (1 bis 12, 52, 53; 92, 93, 94; 151, 153, 155; 173 bis 176; 209; 280, 281, 282) einen Durchmesser von weniger als 1,5 µm, vorzugsweise einen Durchmesser von weniger als 1 µm, aufweist.

1/15

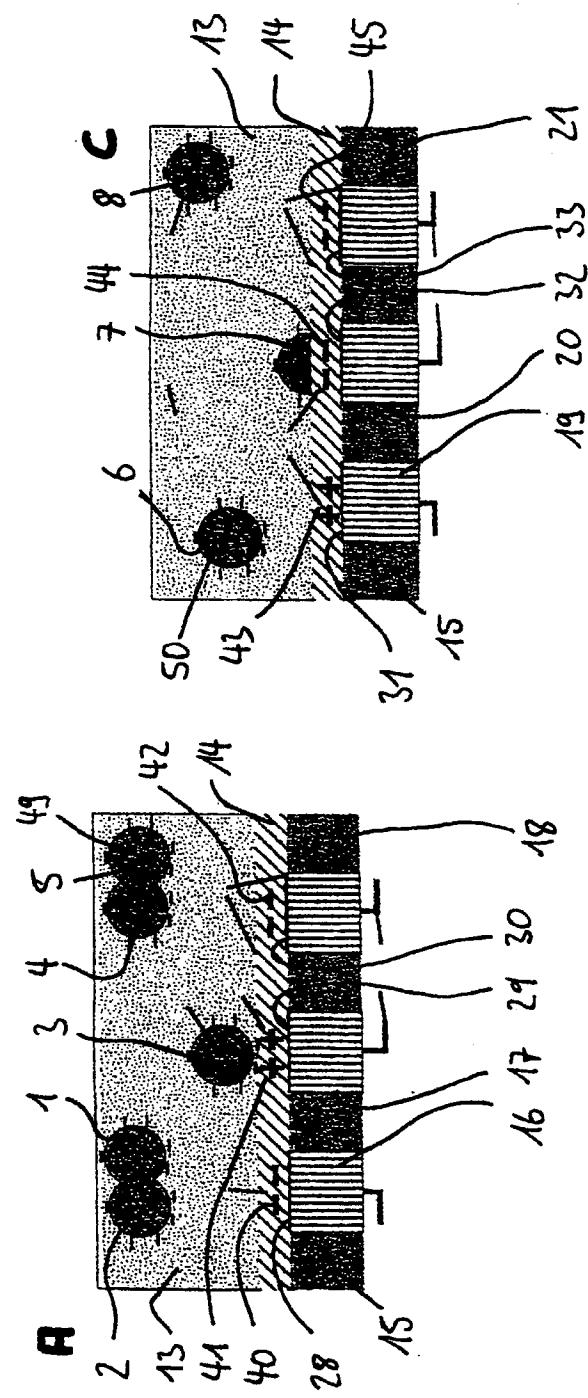
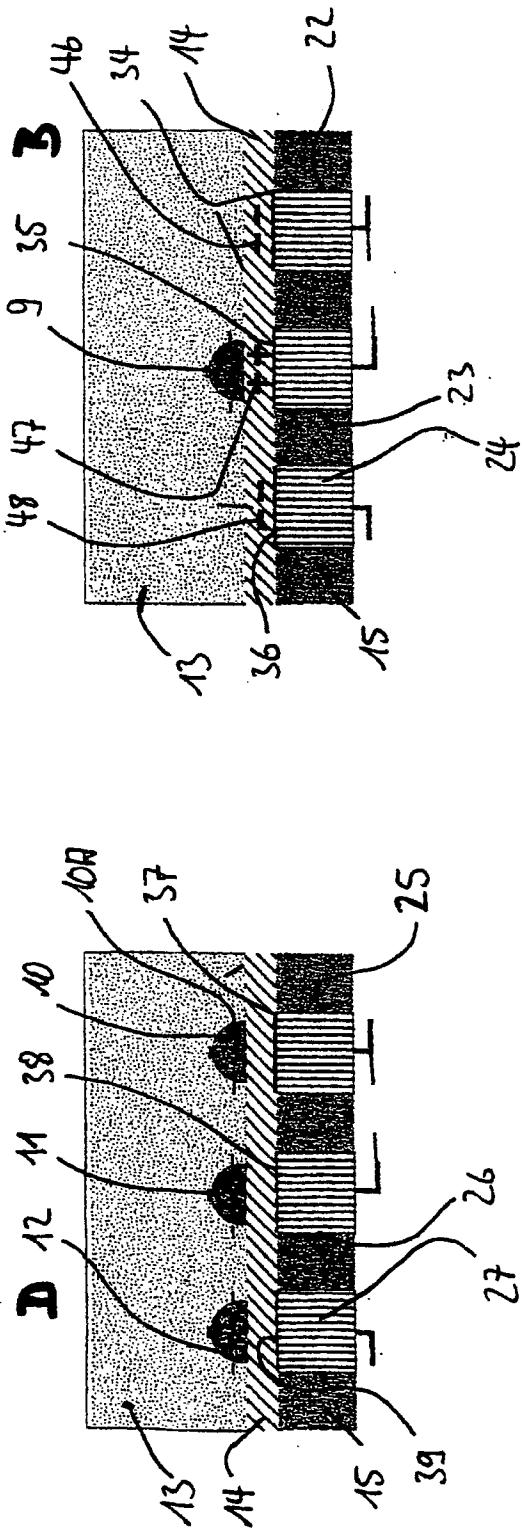


Fig. 1

2/15

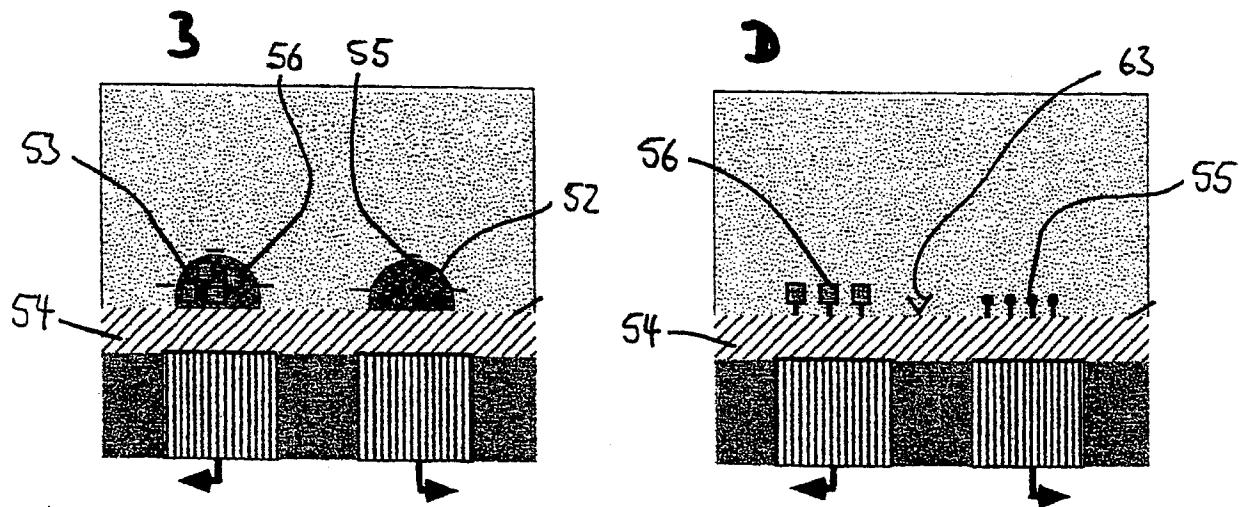
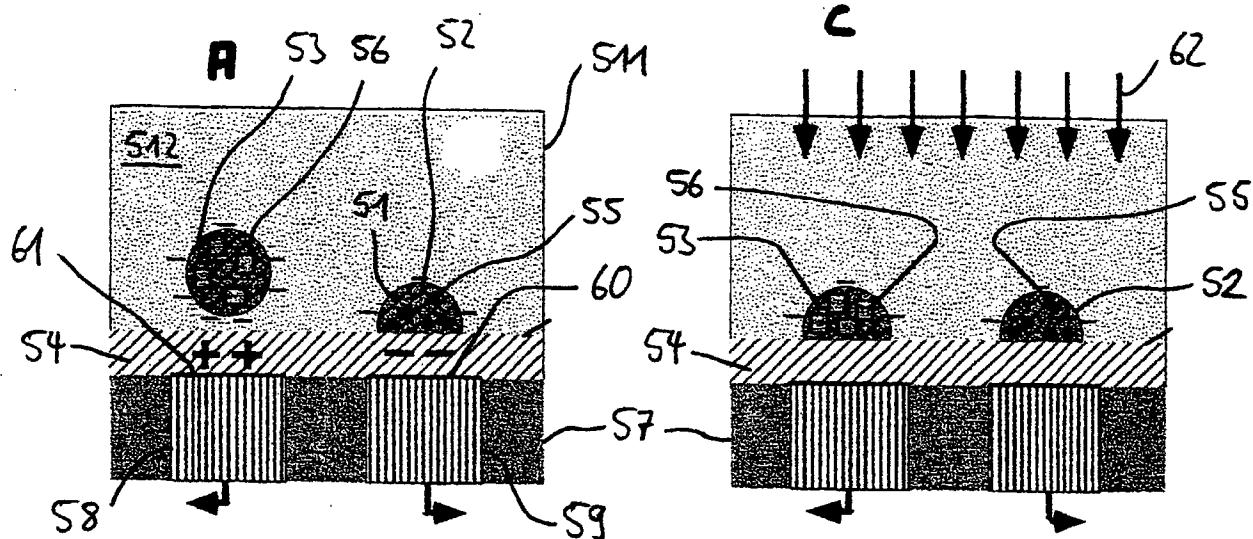
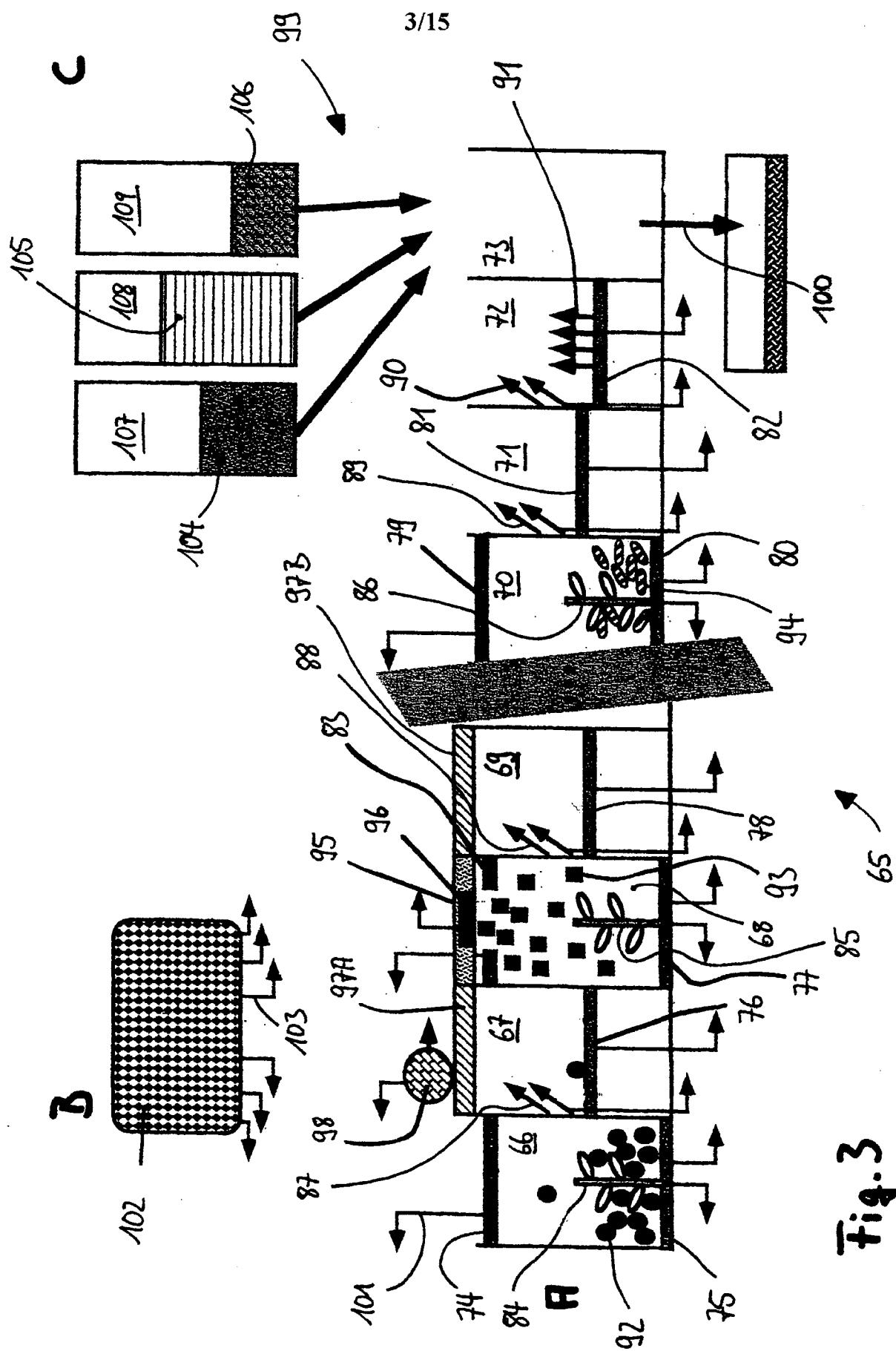


Fig.2

3/15



三
六
十

4/15

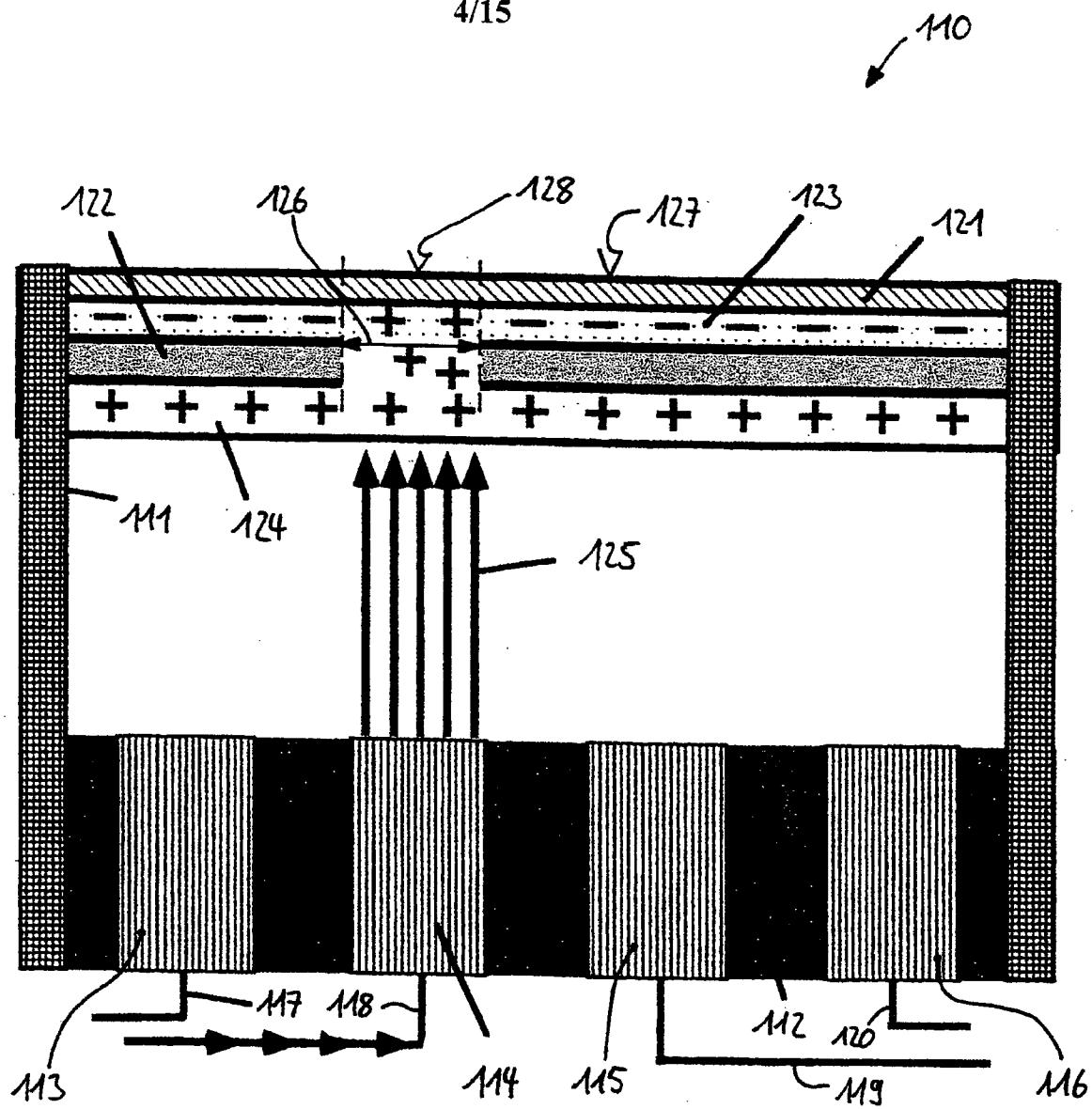
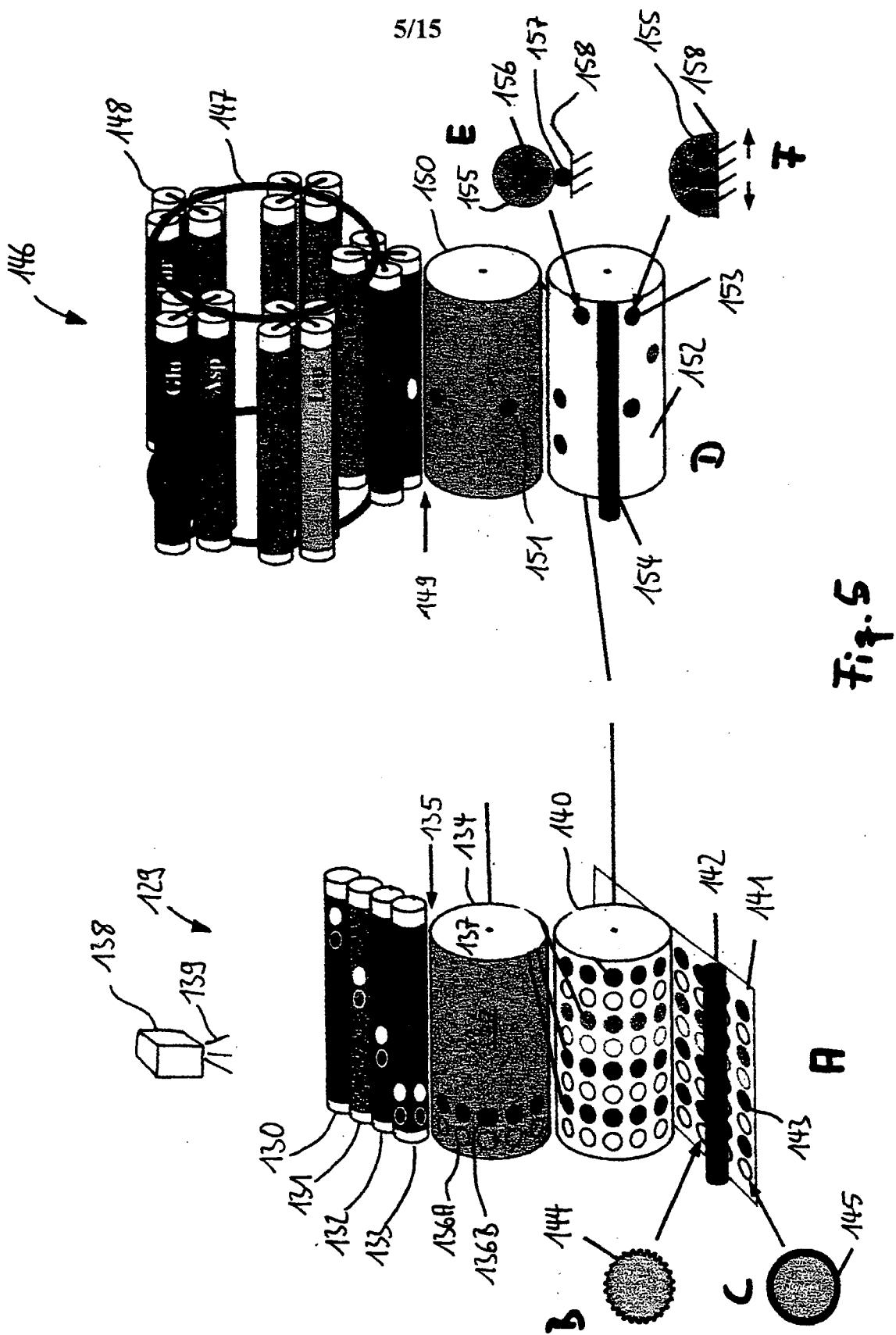
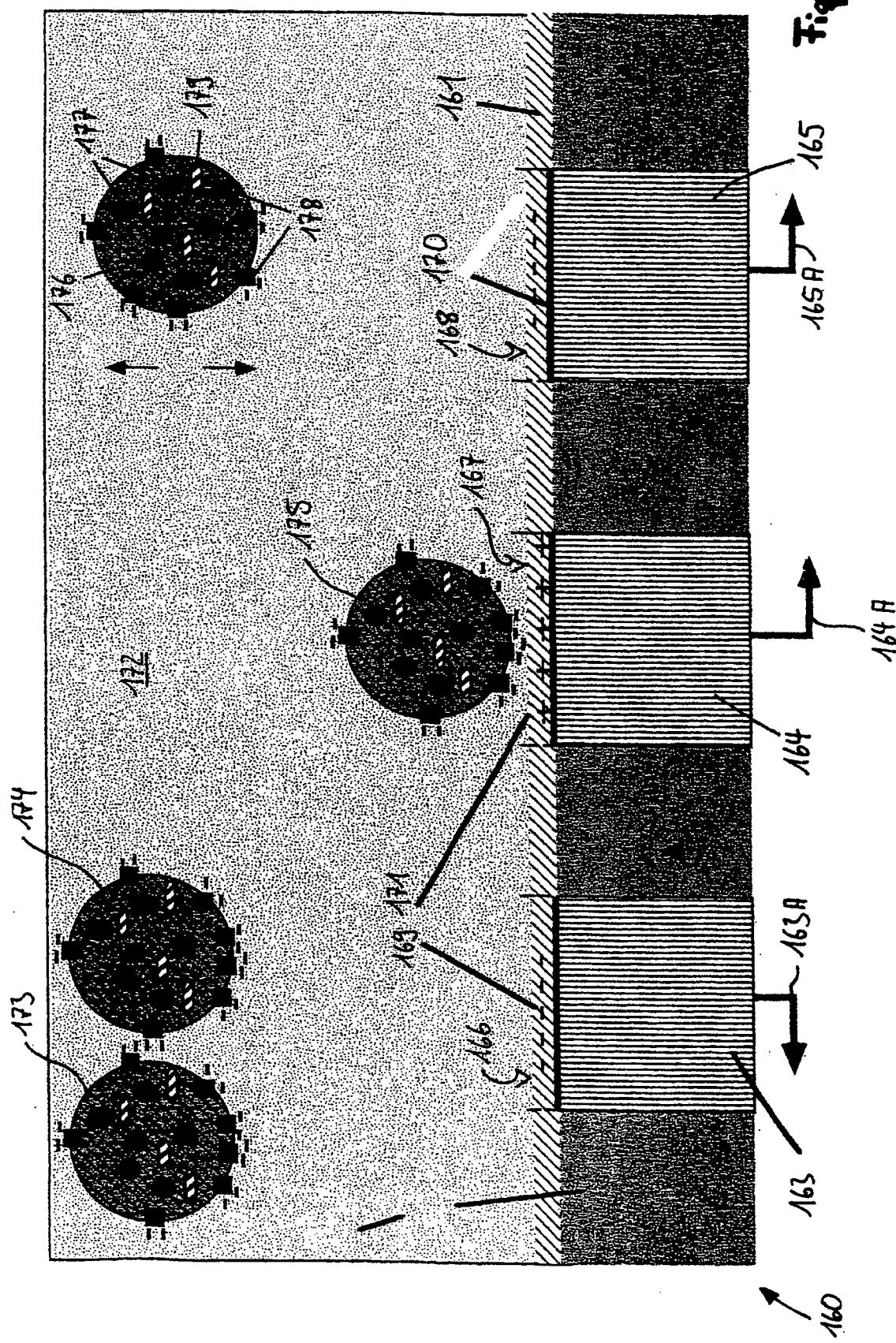


Fig. 4

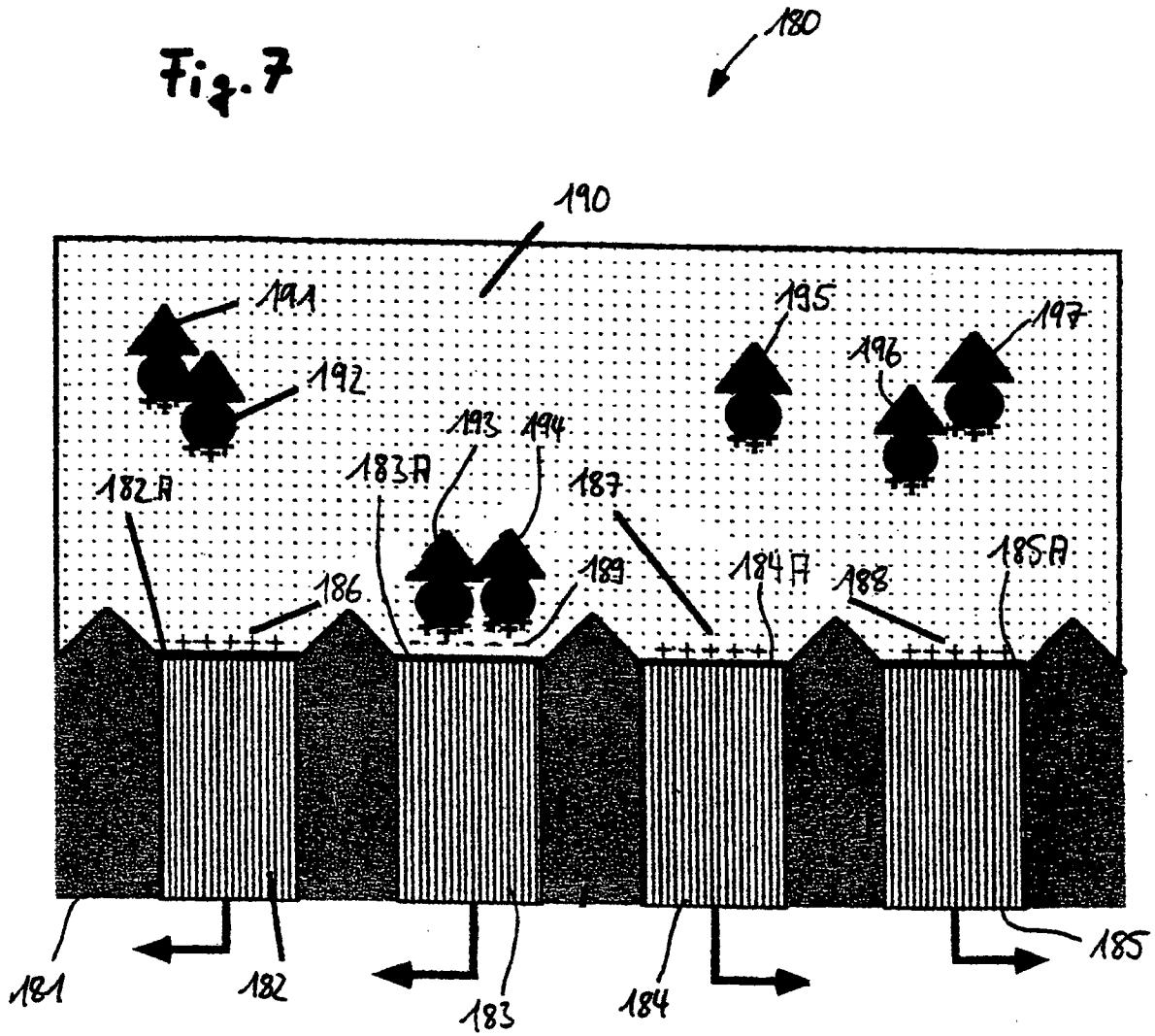


6/15

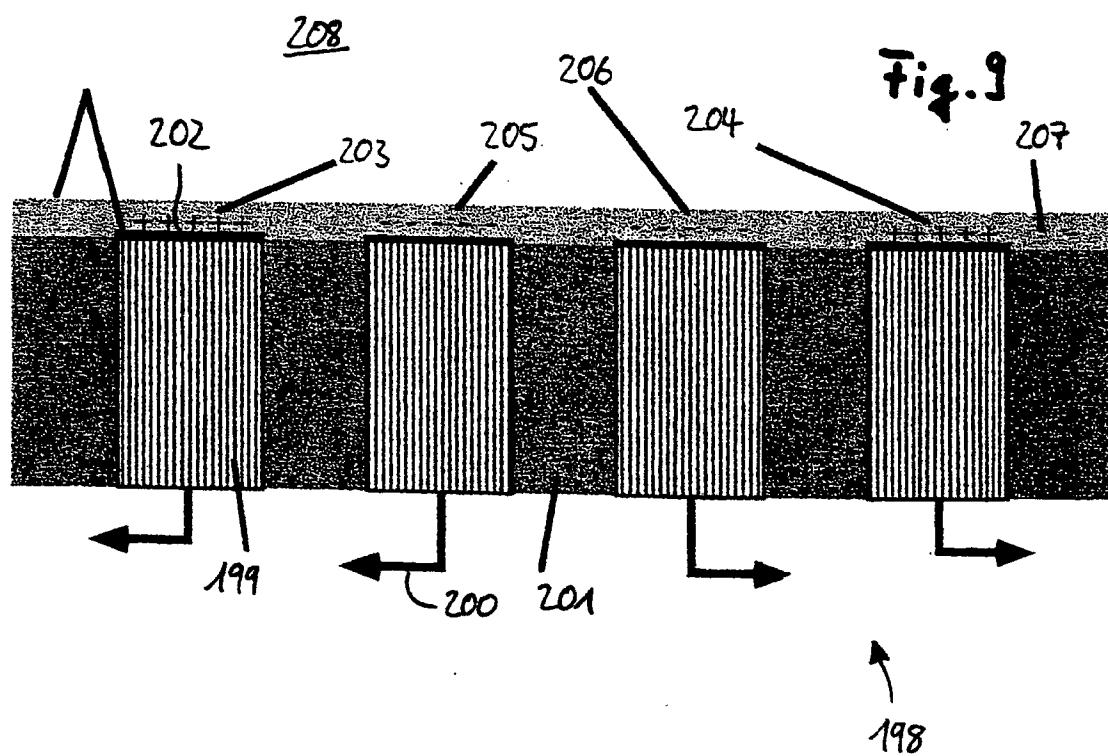
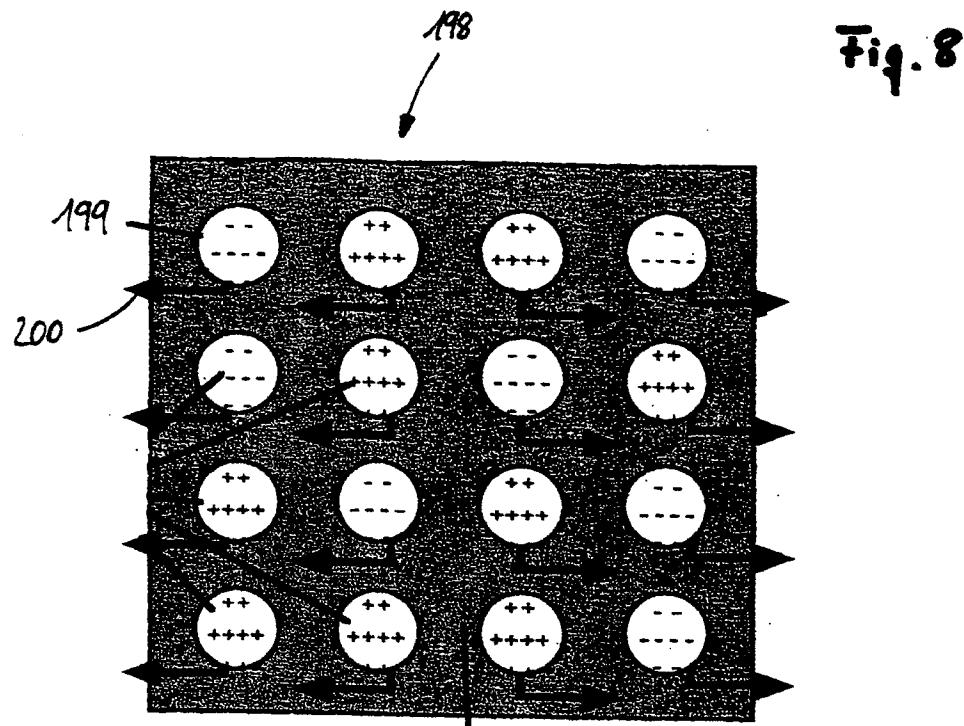


7/15

Fig. 7



8/15



9/15

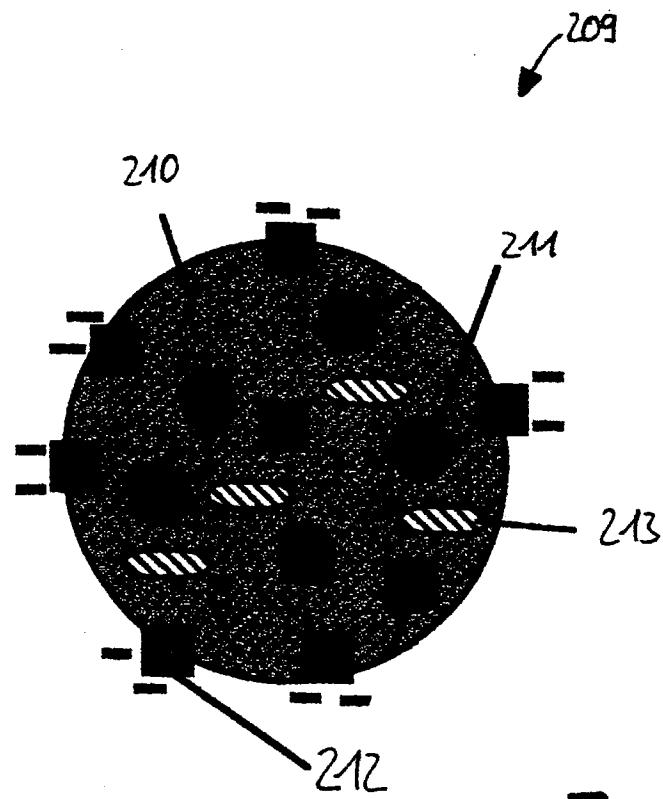
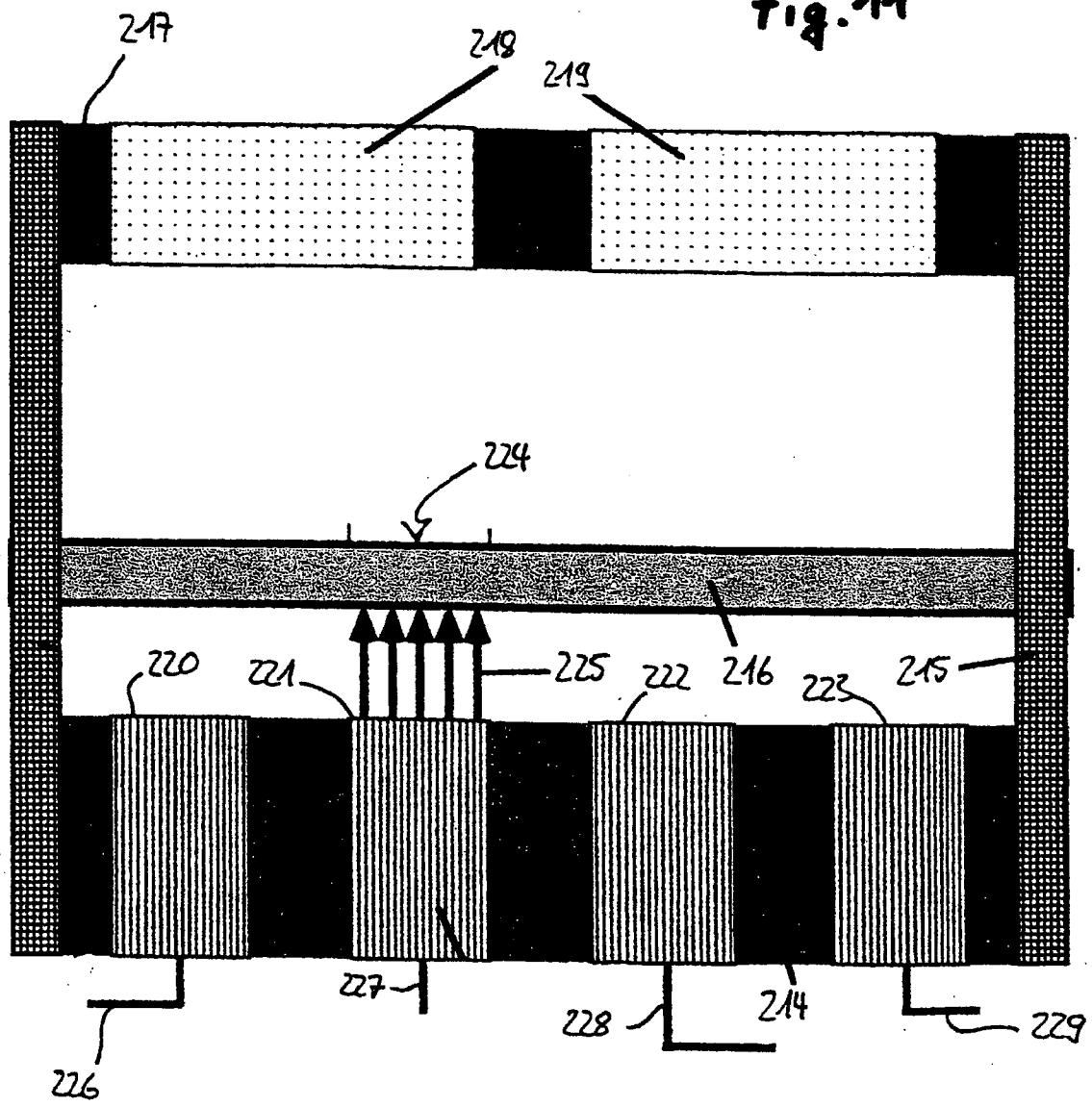


Fig. 10

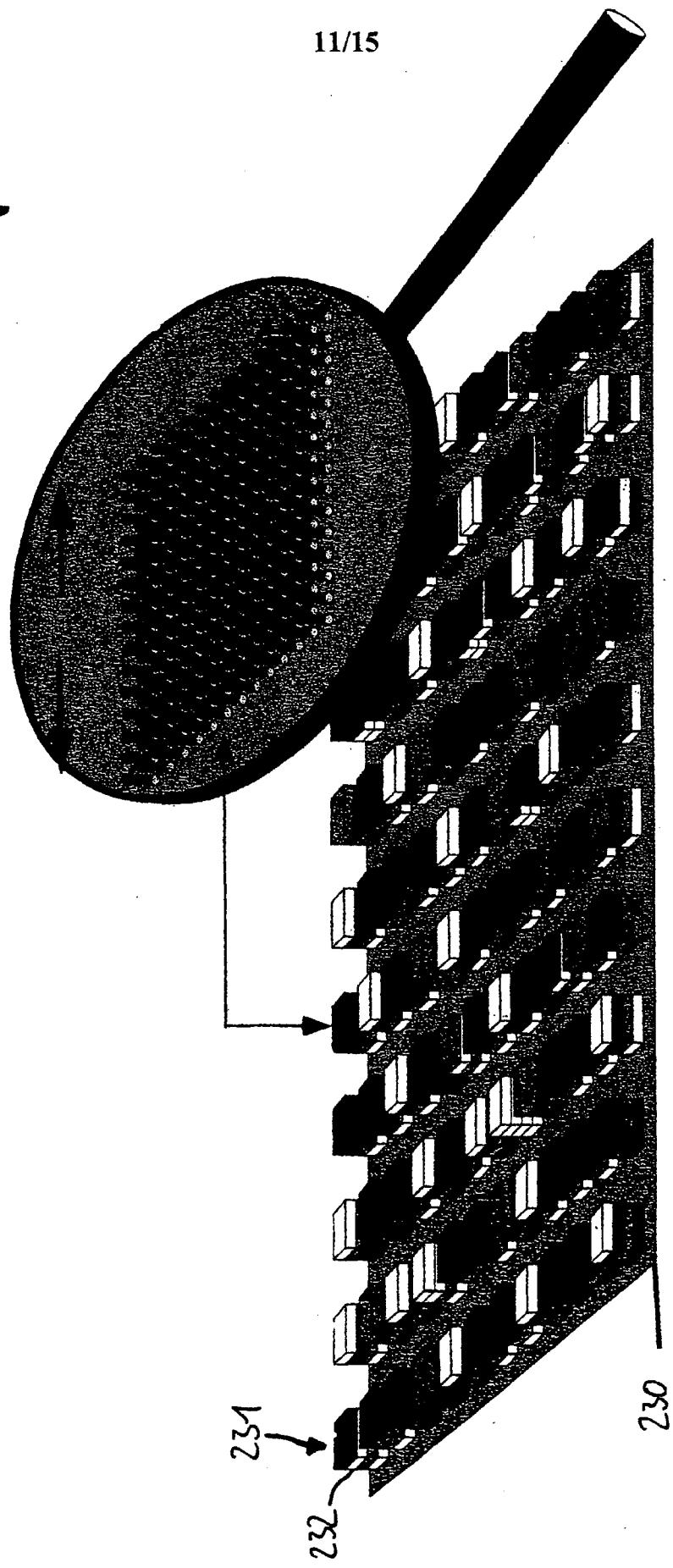
10/15

Fig. 11



11/15

Fig. 12



12/15

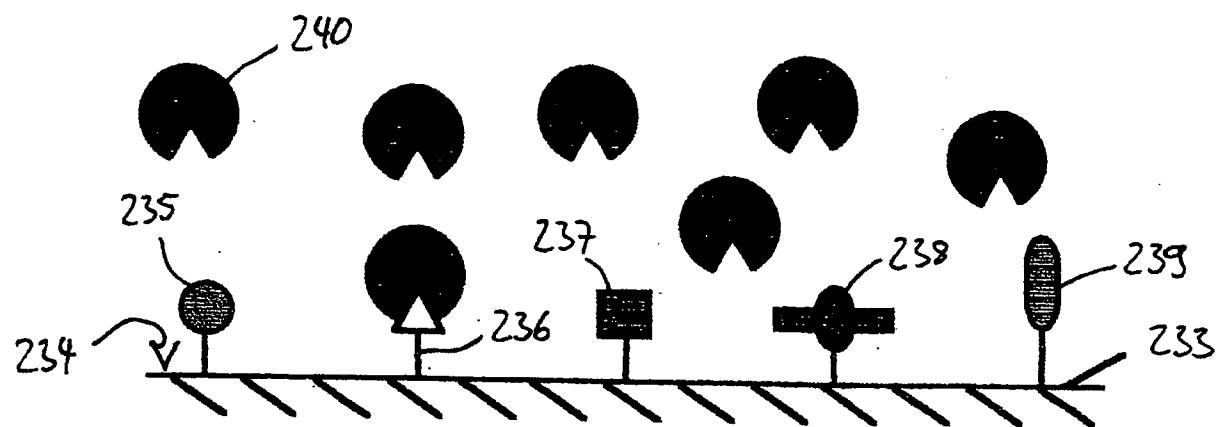


Fig. 13

13/15

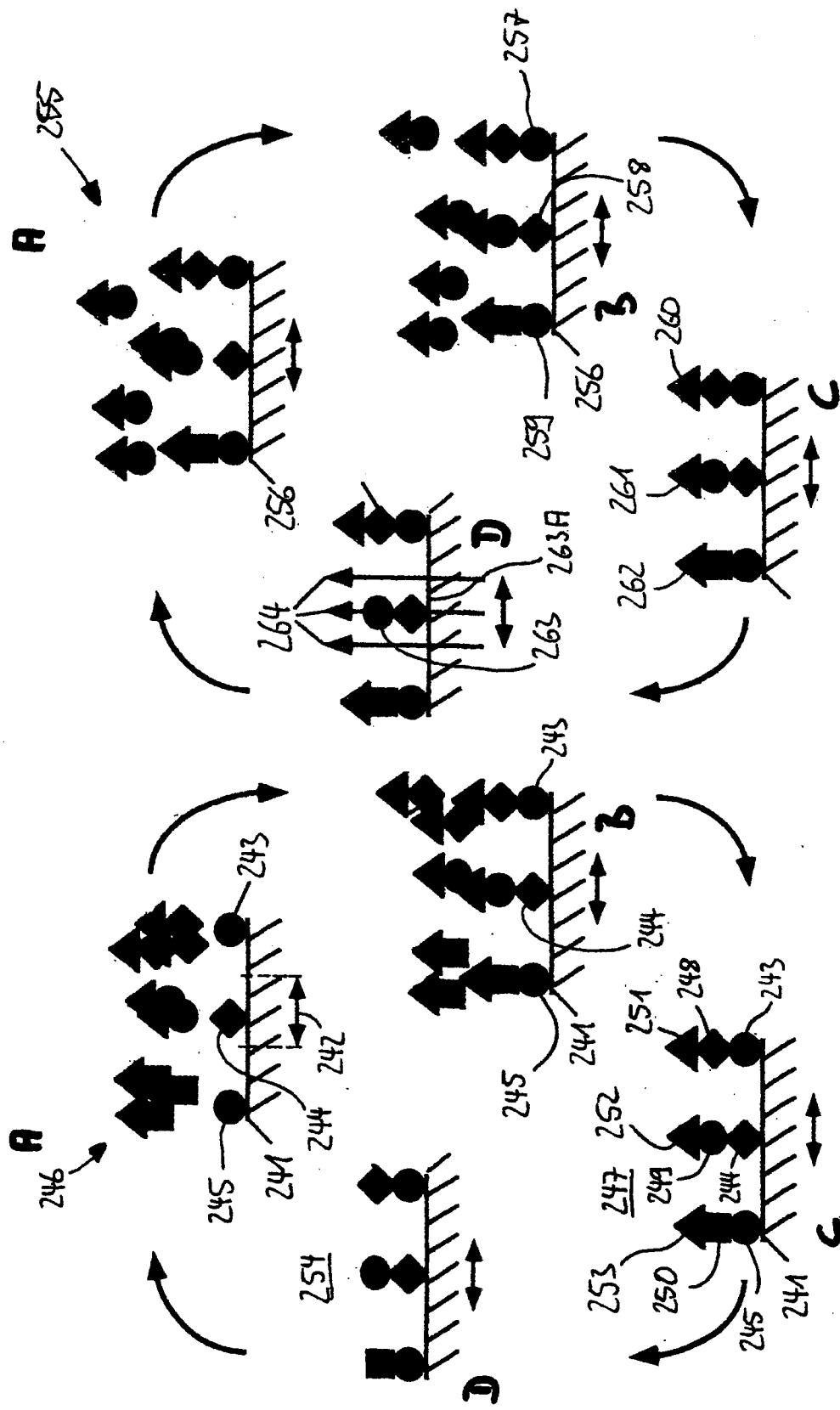


Fig. 15

Fig. 14

14/15

Fig. 16

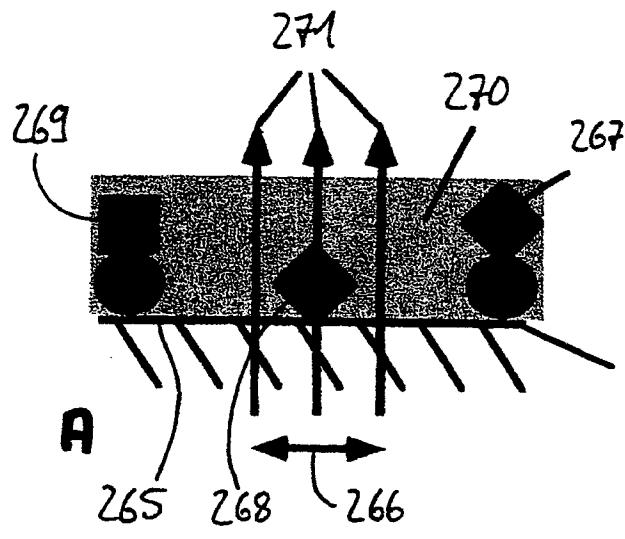
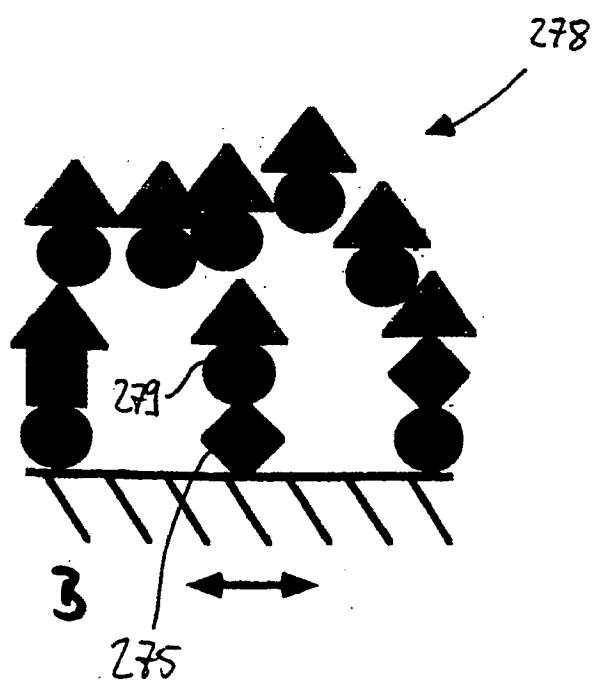
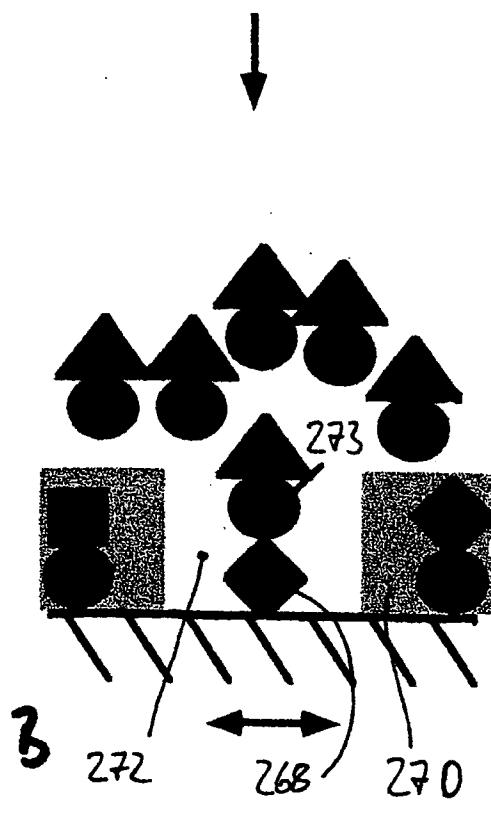
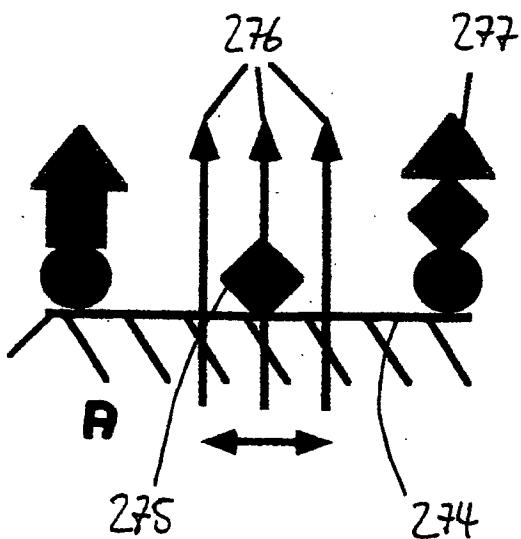
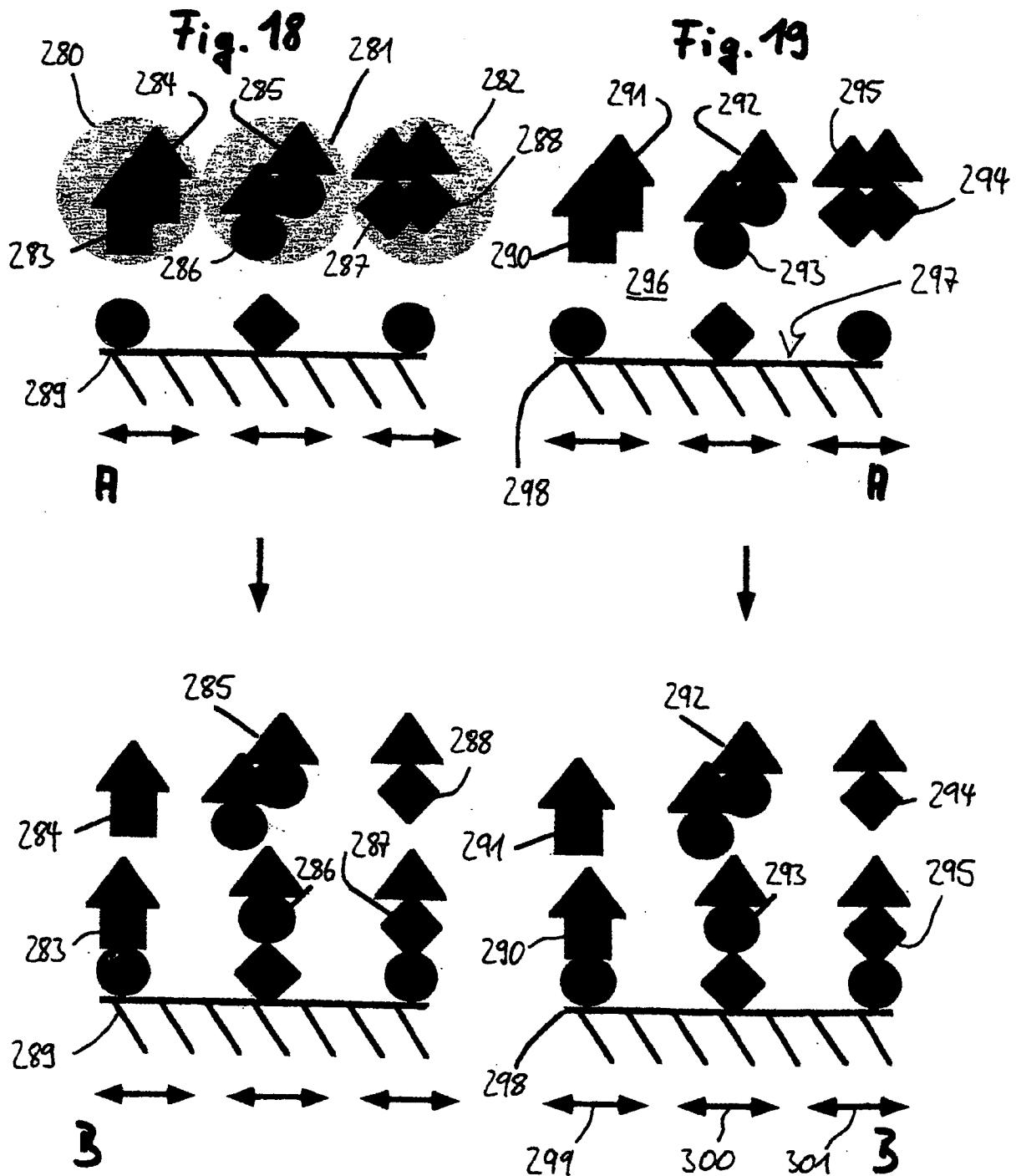


Fig. 17



15/15



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
30. Januar 2003 (30.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/008088 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **B01J 19/00**, C07K 1/04

(74) Anwälte: CASTELL, Klaus usw.; Liermann-Castell,
Gutenbergstrasse 12, 52349 Düren (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE02/02622

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum: 17. Juli 2002 (17.07.2002)

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,

(25) Einreichungssprache: Deutsch

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

101 33 986.0 17. Juli 2001 (17.07.2001) DE
101 56 329.9 19. November 2001 (19.11.2001) DE

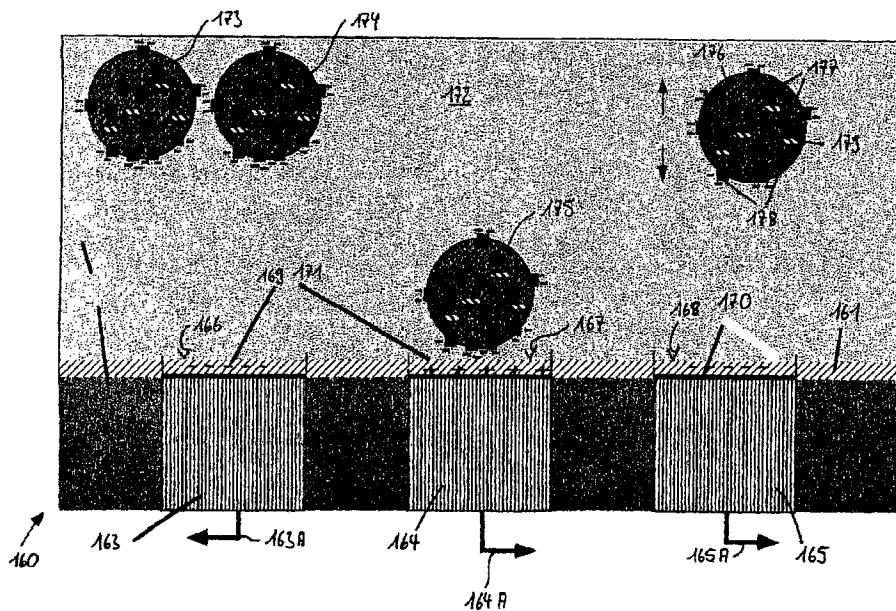
(71) Anmelder und

(72) Erfinder: BREITLING, Frieder [DE/DE]; Hesselgasse 9, 69168 Wiesloch (DE).



(54) Title: METHOD AND ASSEMBLY FOR ATTACHING SUBSTANCES THAT HAVE BEEN IMMOBILISED IN TRANSPORT AGENTS AND MONOMER PARTICLES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN UND ANORDNUNG ZUM ANBRINGEN VON IN TRANSPORTMITTELN IMMOBILIERTEN SUBSTANZEN SOWIE MONOMERPARTIKEL



WO 03/008088 A3

(57) Abstract: The aim of the invention is to simplify a method for attaching substances that have been immobilised in transport agents to a receiving agent. To achieve this, transport agents comprising various substances are positioned in a specific location on the receiving agent at different times, are modified in said position and at least two different substances are then coupled to the receiving agent using a single combinatorial synthesis.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen

Recherchenberichts:

30. Mai 2003

(57) Zusammenfassung: Um ein Verfahren zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen an eine Aufnahme zu vereinfachen, schlägt die Erfindung ein Verfahren zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen an eine Aufnahme vor, bei welchem Transportmittel mit unterschiedlichen Substanzen zu verschiedenen Zeiten ortsgenau an der Aufnahme positioniert, dort verändert und anschließend wenigstens zwei unterschiedliche Substanzen mittels einer einzigen kombinatorischen Synthese an die Aufnahme gekoppelt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte
nal Application No
PCT/DE 02/02622

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01J19/00 C07K1/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01J C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 35940 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH ; EUROP LAB MOLEKULARBIOLOG (DE); POUTSKA ANN) 22 June 2000 (2000-06-22)	1-8, 10-12, 19-30, 36-45
Y	page 7, line 4 -page 9, line 6 page 11, line 6 - line 21 page 28, line 21 -page 29, line 3 page 29, line 5 -page 31, line 11 page 31, line 21 -page 32, line 9; figures 5,7,9,13 ---	9,13-18
X	WO 00 23182 A (MOTOROLA INC) 27 April 2000 (2000-04-27)	31-35
Y	the whole document ---	13-18
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

21 February 2003

28/02/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Veefkind, V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No.	PCT/DE 02/02622
-----------------------	-----------------

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 41007 A (UNIV MICHIGAN ; GAO XIAOLIAN (US); GULARI ERDOGAN (US); UNIV HOUSTO) 19 August 1999 (1999-08-19) figures 1,6 -----	9

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely

1. Claims 1-30

method of attaching substances immobilized in transport media.

2. Claims 31-35

arrangement for attaching substances immobilized in transport media.

3. Claims 36-45

monomer particles.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 02/02622

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0035940	A 22-06-2000	AU 2091900 A CN 1357004 T CZ 20012007 A3 WO 0036398 A2 WO 0035940 A2 DE 19960346 A1 DE 19982697 D2 EP 1140977 A2 EP 1153282 A2 US 2002008871 A1 US 2002006672 A1		03-07-2000 03-07-2002 13-03-2002 22-06-2000 22-06-2000 26-10-2000 31-01-2002 10-10-2001 14-11-2001 24-01-2002 17-01-2002
WO 0023182	A 27-04-2000	US 6096172 A EP 1124631 A2 JP 2002527759 T WO 0023182 A2		01-08-2000 22-08-2001 27-08-2002 27-04-2000
WO 9941007	A 19-08-1999	AU 755239 B2 AU 2671499 A CA 2319587 A1 EP 1258288 A2 EP 1054726 A2 JP 2002502698 T WO 9941007 A2 US 2002081582 A1		05-12-2002 30-08-1999 19-08-1999 20-11-2002 29-11-2000 29-01-2002 19-08-1999 27-06-2002

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/DE 02/02622

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 B01J19/00 C07K1/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 B01J C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 35940 A (DEUTSCHES KREBSFORSCH ;EUROP LAB MOLEKULARBIOLOG (DE); POUTSKA ANN) 22. Juni 2000 (2000-06-22)	1-8, 10-12, 19-30, 36-45 9,13-18
Y	Seite 7, Zeile 4 -Seite 9, Zeile 6 Seite 11, Zeile 6 – Zeile 21 Seite 28, Zeile 21 -Seite 29, Zeile 3 Seite 29, Zeile 5 -Seite 31, Zeile 11 Seite 31, Zeile 21 -Seite 32, Zeile 9; Abbildungen 5,7,9,13 ---	
X	WO 00 23182 A (MOTOROLA INC) 27. April 2000 (2000-04-27)	31-35
Y	das ganze Dokument ---	13-18 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

21. Februar 2003

28/02/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Veefkind, V

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/DE 02/02622

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 99 41007 A (UNIV MICHIGAN ; GAO XIAOLIAN (US); GULARI ERDOGAN (US); UNIV HOUSTO) 19. August 1999 (1999-08-19) Abbildungen 1,6 -----	9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/DE 02/02622

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/DE 02 A2622

WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/ 210**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-30

Verfahren zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen

2. Ansprüche: 31-35

Anordnung zum Anbringen von in Transportmitteln immobilisierten Substanzen

3. Ansprüche: 36-45

Monomerpartikel

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int'l	tales Aktenzeichen
PCT/DE 02/02622	

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0035940	A 22-06-2000	AU CN CZ WO WO DE DE EP EP US US	2091900 A 1357004 T 20012007 A3 0036398 A2 0035940 A2 19960346 A1 19982697 D2 1140977 A2 1153282 A2 2002008871 A1 2002006672 A1	03-07-2000 03-07-2002 13-03-2002 22-06-2000 22-06-2000 26-10-2000 31-01-2002 10-10-2001 14-11-2001 24-01-2002 17-01-2002
WO 0023182	A 27-04-2000	US EP JP WO	6096172 A 1124631 A2 2002527759 T 0023182 A2	01-08-2000 22-08-2001 27-08-2002 27-04-2000
WO 9941007	A 19-08-1999	AU AU CA EP EP JP WO US	755239 B2 2671499 A 2319587 A1 1258288 A2 1054726 A2 2002502698 T 9941007 A2 2002081582 A1	05-12-2002 30-08-1999 19-08-1999 20-11-2002 29-11-2000 29-01-2002 19-08-1999 27-06-2002